

# Oxidativer Stress und Neurodegeneration in *Drosophila melanogaster*



**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES DER  
NATURWISSENSCHAFTEN (DR. RER. NAT.) DER  
NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT III – BIOLOGIE UND  
VORKLINISCHE MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**vorgelegt von  
Christoph Grünewald  
aus Vilsbiburg  
02/06**

**Das Promotionsgesuch wurde eingereicht am 08.02.2006.**

**Die Arbeit wurde angeleitet von Prof. Dr. Stephan Schneuwly**

**Prüfungsausschuss: Prof. Dr. Reinhard Sterner (Vorsitzender)**

**Prof. Dr. Stephan Schneuwly (1.Gutachter)**

**Prof. Dr. Charlotte Förster (2.Gutachter)**

**Prof. Dr. Rosemarie Baumann (3.Prüfer)**

**Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:**

[Botella JA, Ulschmid JK, Gruenewald C, Moehle C, Kretschmar D, Becker K, Schneuwly S.](#)

The Drosophila carbonyl reductase sniffer prevents oxidative stress-induced neurodegeneration.

Curr Biol. 2004 May 4;14(9):782-6.

1. Zusammenfassung .....	7
2. Einleitung .....	10
2.1. Luft und Sauerstoff .....	11
2.2. „Reaktive Oxygene Spezies“ (ROS) .....	11
2.3. Zelluläre Folgen von oxidativem Stress .....	13
2.4. Zelluläre Schutzmechanismen gegen oxidativen Stress .....	14
2.5. „Free radical theory of aging“ .....	15
2.6. Oxidativer Stress und Neurodegeneration .....	15
2.6.1. Prionerkrankungen (übertragbare spongiforme Enzephalitis = TSE) .....	15
2.6.2. Amyotrophe laterale Sklerose (ALS) .....	16
2.6.3. Huntington (PolyQ-Erkrankungen) .....	16
2.6.4. Parkinson .....	16
2.6.5. Alzheimer .....	17
2.6.6. Lipidspeicherkrankheiten .....	17
2.7. Zielsetzung .....	18
3. Material und Methoden .....	19
3.1. Material .....	20
3.1.2. Oligonukleotide, Vektoren, cDNAs und Antikörper .....	20
3.1.2.1. <i>Oligonukleotide</i> .....	20
3.1.2.2. <i>Vektoren</i> .....	21
3.1.2.3. <i>cDNAs</i> .....	21
3.1.2.4. <i>Antikörper</i> .....	22
3.1.3. Mikroorganismen und Fliegenstämme .....	22
3.1.3.1. <i>Mikroorganismen</i> .....	22
3.1.3.2. <i>Fliegenstämme</i> .....	22
3.1.4. Chemikalien, Enzyme, Verbrauchsmaterialien und Puffer .....	25
3.1.4.1. <i>Chemikalien, Enzyme und Verbrauchsmaterialien</i> .....	25
3.1.4.2. <i>Puffer und Lösungen</i> .....	25
3.1.4.3. <i>Aufzuchtmedien für Bakterien</i> .....	25
3.2. Methoden .....	26
3.2.1. Histologische Methoden .....	26
3.2.1.1. <i>Toluidinblau-Färbungen an Semidünnschnitten</i> .....	26
3.2.1.2. <i>Ultradünnschnitte</i> .....	26
3.2.2. Molekulare Methoden (Nukleinsäuren) .....	26
3.2.2.1. <i>Allgemeines</i> .....	26
3.2.2.2. <i>Ligation und Transformation</i> .....	27
3.2.2.3. <i>Sequenzierung</i> .....	28
3.2.2.4. <i>RNA</i> .....	28
3.2.2.5. <i>RNAi Konstrukte</i> .....	30
3.2.2.6. <i>UAS-Konstrukte</i> .....	30
3.2.2.7. <i>Deletionskartierung</i> .....	31
3.2.3. Keimbahntransformation .....	31
3.2.3.1. <i>Injektion</i> .....	31
3.2.3.2. <i>Selektion der transformierten Fliegen</i> .....	31
3.2.3.3. <i>Bestimmung des Insertionschromosoms</i> .....	31
3.2.3.4. <i>Etablierung stabiler Linien</i> .....	32
3.2.4. Molekulare Methoden (Proteine) .....	32
3.2.4.1. <i>Spektrophotometrische Messung des Carbonylgehalts</i> .....	32
3.2.4.2. <i>Carbonylwesternblot</i> .....	33
3.2.4.3. <i>Anti-4-HNE-Slotblot</i> .....	34

3.2.4.4. Antikörperfärbungen an Wholemouts .....	35
3.2.4.5. Katalaseaktivitätsmessung .....	35
3.2.5. Versuche zur Notwendigkeit des sniffer-Gens für die Entwicklung .....	35
3.2.5.1. Doppelrettungsversuche zu <i>sn<sup>2</sup></i> .....	35
3.2.5.2. Versuche zur Letalität des <i>sn<sup>1</sup></i> -RNAi Konstrukts im <i>sn<sup>1</sup></i> -Hintergrund .....	36
3.2.6. Versuche zu negativer Geotaxis, Sauerstoffstress und Lebenserwartung .....	36
3.2.6.1. Negativer Geotaxis Test .....	36
3.2.6.2. Alterung der Fliegen .....	36
3.2.6.3. Sauerstoffstress .....	36
3.2.3. Computerprogramme .....	37
3.2.3.1. Allgemeine Software .....	37
3.2.3.2. Auswertung der Microarrays .....	37
3.2.3.3. Verwendete Internetdatenbanken .....	38
4. Ergebnisse .....	39
4.1. Sauerstoff-Stress und Neurodegeneration .....	40
4.1.1. Hyperoxie ist für Fliegen toxisch .....	40
4.1.1.1. Sauerstoffstress führt zu einer Verkürzung der Lebenserwartung .....	40
4.1.1.2. Hyperoxie führt zu Neurodegeneration .....	41
4.1.1.3. Neuronen sterben durch Apoptose .....	41
4.1.2. Messung von oxidativem Stress .....	43
4.1.2.1. Sauerstoffstress führt zu erhöhtem Carbonylgehalt .....	43
4.1.2.2. Sauerstoffstress führt zur Akkumulation des Lipid-Peroxidations- Produkts 4-HNE .....	44
4.1.2.3. Unveränderte Transkription von Superoxiddismutase und Katalase nach Sauerstoffstress .....	45
4.1.2.4. Erhöhte Katalase-Aktivität nach Sauerstoffbegasung .....	45
4.1.3. Überexpression von Superoxiddismutase und Katalase .....	46
4.1.3.1. Überexpression von Superoxiddismutase oder Katalase erhöht die Lebenserwartung unter Sauerstoffstress nicht .....	46
4.1.3.2. Katalase und Superoxiddismutase schützen dopaminerge Neuronen vor Neurodegeneration .....	47
4.2. Die sauerstoffhypersensitive Neurodegenerationsmutante <i>sniffer</i> .....	48
4.2.1. Der <i>sn<sup>1</sup></i> -Phänotyp .....	48
4.2.1.1. Sniffer ist für das Überleben unter Sauerstoffstress essentiell .....	48
4.2.1.2. Die <i>sn<sup>1</sup></i> -Mutation führt zu Neurodegeneration .....	49
4.2.1.3. Neuronen und Gliazellen sterben durch Apoptose .....	49
4.2.1.4. Die Gehirne von <i>sniffer</i> -Mutanten enthalten ‚multilamellar bodies‘, multilamellare Membranen und ‚multivesicular bodies‘ .....	51
4.2.1.5. Kontamination mit Wolbachia .....	51
4.2.2. Genetische Analyse der <i>sn<sup>1</sup></i> -Mutation .....	51
4.2.2.1. Der <i>sn<sup>1</sup></i> -Insertionsort .....	51
4.2.2.2. <i>sn<sup>1</sup></i> ist ein starkes Hypomorph .....	52
4.2.3. Weitere <i>sniffer</i> -Allele .....	53
4.2.3.1. Die Allele <i>sn<sup>2</sup></i> und <i>sn<sup>3</sup></i> .....	53
4.2.3.2. Doppelrettungs-Versuche des Allels <i>sn<sup>2</sup></i> .....	53
4.2.4. Sniffer-RNAi-Konstrukte .....	54
4.2.4.1. Actin-gal4 getriebene Expression eines <i>sniffer</i> -silencing-Konstrukts (UAS-IR- <i>sn<sup>1</sup></i> ) führt zur Verkürzung der Lebenserwartung unter Sauerstoffstress .....	54
4.2.4.2. Unterschiedliche Transkriptmengen in den Linien <i>sn<sup>1</sup></i> , I.1 und B.1.2 .....	55
4.2.4.3. Sniffer ist vermutlich für die Entwicklung essentiell .....	55
4.2.5. Lokalisation des Sniffer-Proteins .....	57

4.2.5.1. Neuronale Lokalisation von Sniffer.....	57
4.2.5.2. Sniffer ist vermutlich ein zytosolisches Protein.....	58
4.2.6. Messungen des oxidativen Stresses in <i>snf<sup>1</sup></i> -Fliegen.....	60
4.2.6.1. Keine Erhöhung des Carbonylgehalts in <i>snf<sup>1</sup></i> -Fliegen.....	60
4.2.6.2. Keine Veränderung der 4-HNE-Konzentration in gealterten <i>snf<sup>1</sup></i> -Fliegen.....	61
4.2.6.3. Sniffer-Fliegen weisen eine erhöhte Katalase-Aktivität auf.....	62
4.2.7. Überexpression von Katalase oder/und Superoxiddismutase in <i>snf<sup>1</sup></i> .....	63
4.2.7.1. Überexpression von Katalase oder/und Superoxiddismutase-1 kann <i>snf<sup>1</sup></i> nicht vor Sauerstoffhypersensitivität retten.....	63
4.3. Microarrayanalysen.....	65
4.3.1. Einleitung.....	65
4.3.2. Quantitative Vergleiche.....	66
4.3.2.1. Genexpressionsunterschiede in Köpfen von sauerstoffbegasten <i>w<sup>1118</sup></i> -Fliegen.....	66
4.3.2.2. Vergleich der beiden Microarrays nach O <sub>2</sub> -Begasung mit Daten aus der Literatur.....	66
4.3.2.3. Genexpressionsunterschiede in Köpfen von <i>snf<sup>1</sup></i> -Fliegen.....	67
4.3.2.4. Vergleich der <i>snf<sup>1</sup></i> Microarrays mit dem Microarray nach sechs Tagen Sauerstoffstress.....	69
4.3.3. Vergleiche ausgesuchter Gengruppen.....	70
4.3.3.1. Verschiedene nach oxidativem Stress in ihrer Expression veränderte Gengruppen.....	70
4.3.3.1.1. Zytoskelett.....	70
4.3.3.1.2. Transport durch Zellmembranen.....	70
4.3.3.1.3. Signalweiterleitung, Transkriptions- und Translationsfaktoren.....	71
4.3.3.1.4. Enzyme.....	71
4.3.3.1.5. Odorant bindende Proteine und Geruchsrezeptoren.....	71
4.3.3.1.6. Proteasen.....	71
4.3.3.1.7. Antimikrobielle Peptide und Enzyme.....	72
4.3.3.2. Allgemeiner Stoffwechsel.....	73
4.3.3.2.2. $\beta$ -Oxidation.....	73
4.3.3.2.3. Zitratzyklus.....	74
4.3.3.2.4. Glycolyse und Gluconeogenese.....	75
4.3.3.2.5. Polysaccharidabbau.....	77
4.3.3.2.6. Pentosephosphatweg.....	77
4.3.3.3. Purinbasensynthese und Tetrahydrofolatweg.....	78
4.3.3.3.1. Purinbasensynthese.....	78
4.3.3.3.2. Tetrahydrofolatweg.....	79
4.3.3.3.3. Methylierungszyklus.....	80
4.3.3.4. Metallbindende Proteine.....	81
4.3.3.4.1. Ferritine und Irf-1.....	81
4.3.3.4.2. Metallothionein A.....	81
4.3.3.5. Chaperone.....	82
4.3.3.6. Entgiftungsenzyme.....	82
4.3.3.6.1. Phase I Enzyme.....	83
4.3.3.6.2. Phase II Enzyme.....	84
4.3.3.7. Gene für DNA-Reparatur.....	86
4.3.3.7.1. Photolyasen.....	86
4.3.3.7.2. Doppelstrangbruch Reparatur.....	86
4.3.3.7.3. Weitere DNA-Reparatur Enzyme.....	87

4.4. Verifizierung der Microarrayanalysen nach Sauerstoffstress .....	88
4.5. Funktionelle Untersuchungen ausgewählter Gene, die in den Microarrays verändert waren .....	89
4.5.1. Metallothionein A (MtnA) .....	89
4.5.2. CG18522 .....	89
4.5.3. Entgiftungsenzyme .....	90
4.5.4. Chaperone .....	90
5. Diskussion .....	92
5.1. Sauerstoff-Stress verursacht Neurodegeneration .....	93
5.2. <i>Wolbachia</i> -Infektion .....	95
5.3. Expressionsunterschiede nach oxidativem Stress .....	95
5.3.1. Vergleiche von verschiedenen Microarrays .....	96
5.3.2. Atmungskette .....	96
5.3.3. Metallbindende Proteine .....	98
5.3.3.1. <i>Ferritin</i> .....	98
5.3.3.2. <i>MetallothioneinA</i> .....	98
5.3.4. Superoxiddismutase und Katalase .....	99
5.3.5. Oxidative Schäden .....	101
5.3.5.1. <i>Oxidative Schäden der DNA und THF-Weg</i> .....	101
5.3.5.2. <i>Oxidative Schäden an Zuckern?</i> .....	102
5.3.5.3. <i>Oxidative Schäden an Proteinen</i> .....	102
5.3.5.4. <i>Entgiftungsenzyme und oxidative Schäden an Lipiden</i> .....	104
5.3.6. Antimikrobielle Peptide .....	105
5.4. Einfluss der Thioredoxinreduktase .....	105
5.5. Mögliche Funktion von <i>Sniffer</i> .....	106
5.5.1. Rolle beim Ecdysteroidmetabolismus? .....	106
5.5.2. Rolle beim Abbau oxidierter Fettsäuren? .....	110
6. Anhang .....	112
7. Literaturverzeichnis .....	162

## Abbildungsverzeichnis

### Abbildungen

Abbildung 2.1: Reduktionspotential verschiedener reaktiver oxygener Spezies.	11
Abbildung 2.2: Entstehungsweise reaktiver oxygener Spezies.	12
Abbildung 2.3: Wirkung von ROS auf unterschiedliche Strukturen und deren Folgen.	13
Abbildung 3.1: Klonierungsstrategie für den pWIZ Vektor.	30
Abbildung 4.4: Lebenserwartung von CantonS und $w^{1118}$ -Männchen in einer 99,5%igen O <sub>2</sub> -Atmosphäre.	40
Abbildung 4.2: Semi- und Ultradünnschnitte sauerstoffbegaster CantonS-Fliegen	42
Abbildung 4.3: Spektrophotometrische Messung des Carbonylgehalts in 12 und 25 Tage alten $w^{1118}$ -Fliegen, sowie nach einem und sechs Tagen Sauerstoffstress.	43
Abbildung 4.4: Relativer 4-Hydroxynonenalgehalt (4-HNE) in $w^{1118}$ -Fliegen nach sieben Tagen O <sub>2</sub> -Begasung (Quantifizierung von Slotblot-Experimenten).	44
Abbildung 4.5: Überprüfung der Transkriptmenge von Katalase (Cat) und Superoxiddismutase (Sod1).	45
Abbildung 4.6: Katalase-Aktivität in $w^{1118}$ und CantonS Fliegen.	46
Abbildung 4.7: Lebenserwartung von <i>sni</i> <sup>1</sup> -Mutanten und <i>sniffer</i> -überexprimierenden Fliegen nach Sauerstoffbegasung.	48
Abbildung 4.8: Semidünnschnitte 25 Tage alter <i>sni</i> <sup>1</sup> -Fliegen.	49
Abbildung 4.9: Ultradünnschnitte verschieden alter <i>sniffer</i> -Fliegen.	50
Abbildung 4.10: Schematische Darstellung des Insertionsortes des P-Elements auf dem X-Chromosom.	52
Abbildung 4.11: Quantifizierung der <i>sniffer</i> - und <i>Trxr-1</i> -Transkriptmenge in <i>sni</i> <sup>1</sup> -Mutanten.	52
Abbildung 4.12: Lebenserwartung von <i>sniffer</i> -RNAi-Fliegen nach Sauerstoffbegasung.	54
Abbildung 4.13: Quantifizierung von <i>sni</i> - und <i>Trxr-1</i> -Transkriptmengen in der Mutante und in RNAi-Fliegen.	55
Abbildung 4.14: <i>sniffer</i> Letalität.	56
Abbildung 4.15: Anti-Sniffer-Antikörperfärbung an Wholemounts.	57
Abbildung 4.16: Antikörperfärbungen an Sniffer-überexprimierenden Fliegen.	59
Abbildung 4.17: Reaktionsgleichung der von Sniffer katalysierten Reduktion von Carbonylgruppen.	60
Abbildung 4.18: Protein-carbonylgehalt in $w^{1118}$ und <i>sni</i> <sup>1</sup> -Fliegen.	60
Abbildung 4.19: Slotblot-Analyse des relativen 4-Hydroxynonenalgehalts (4-HNE) in Köpfen 25 Tage alter CantonS- und <i>sni</i> <sup>1</sup> -Fliegen.	61
Abbildung 4.20: Katalase-Aktivität in <i>sni</i> <sup>1</sup> und $w^{1118}$ -Fliegen.	62
Abbildung 4.21: Modifizierung der Lebensspanne von <i>sni</i> <sup>1</sup> durch Überexpression antioxidativer Enzyme.	63
Abbildung 4.22: Modifizierung der negativen Geotaxis in <i>sni</i> <sup>1</sup> durch Überexpression antioxidativer Enzyme.	64
Abbildung 4.23: Vergleich von Microarray-Daten nach Sauerstoffstress.	66
Abbildung 4.24: Gemeinsam regulierte Gene in unterschiedlichen Microarrays.	68
Abbildung 4.25: Gengruppen, die in allen <i>sni</i> <sup>1</sup> -Microarrays hoch- bzw. herunterreguliert waren.	69
Abbildung 4.26: Gengruppen, die in jungen und alten <i>sni</i> <sup>1</sup> -Fliegen und nach sechstägiger Sauerstoffbegasung hoch- bzw. herunterreguliert waren.	69
Abbildung 4.27: Differenzielle Expression von Genen, die für antimikrobielle Peptide und Enzyme kodieren.	72
Abbildung 4.28: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der mitochondrialen Atmungskette kodieren.	73
Abbildung 4.29: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der Fettsäure-β-Oxidation kodieren.	74
Abbildung 4.30: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Zitratzyklus kodieren.	75
Abbildung 4.31: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der Gluconeogenese/Glycolyse kodieren.	76
Abbildung 4.32: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Polysaccharidabbaus kodieren.	77
Abbildung 4.33: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Pentosephosphatweges kodieren.	77
Abbildung 4.34: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der Purinbasensynthese kodieren.	78
Abbildung 4.35: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Tetrahydrofolatmetabolismus kodieren.	79
Abbildung 4.36: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Methylierungszyklus kodieren.	80
Abbildung 4.37: Differenzielle Expression von Genen, die für metallbindene Proteine kodieren.	81
Abbildung 4.38: Differenzielle Expression von Genen, die für Chaperone kodieren.	82
Abbildung 4.39: Differenzielle Expression von Genen, die für Phase I- Entgiftungsenzyme kodieren.	84
Abbildung 4.40: Differenzielle Expression von Genen, die für Phase II-Entgiftungsenzyme kodieren.	85
Abbildung 4.41: Differenzielle Expression von Genen, die für DNA-Reparaturenzyme kodieren.	86
Abbildung 4.45: Verifizierung der Expressionsunterschiede nach O <sub>2</sub> -Stress mit quantitativer PCR.	88
Abbildung 4.46: Sterberate von Hitzeschockprotein-überexprimierenden Männchen in Sauerstoffstress.	91
Abbildung 5.7: Entstehung und Wirkungsweise Reaktiver oxygener Spezies und zelluläre Abwehrsysteme.	97
Abbildung 5.2: Mögliche Substrate von Sniffer.	107



Abbildung 5.3: Schema der Ecdysteroid- Biosynthese aus Sterolen, die aus der Nahrung aufgenommen wurden.	108
Abbildung 5.4: Schematische Darstellung der metabolischen Inaktivierung des Lipidperoxidations-produkts 4-Oxonon-2-enal.	110
Abbildung A1: Darstellung eines X-chromosomalen genomischen 7680bp-DNA-Fragments mit den Genen sniffer, Thioredoxinreduktase, CG2147 und CG32715	113
Abbildung A2.1: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nur nach O <sub>2</sub> -Stress erhöht ist	117
Abbildung A2.2: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nur nach O <sub>2</sub> -Stress verringert ist.	124
Abbildung A2.3: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nur in der <i>sniffer</i> -Muntante erhöht ist	127
Abbildung A2.4: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nur in der <i>sniffer</i> -Muntante reduziert ist	133
Abbildung A2.5: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nach O <sub>2</sub> -Stress und in der <i>sniffer</i> -Muntante erhöht ist	139
Abbildung A2.6: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nach O <sub>2</sub> -Stress und in der <i>sniffer</i> -Muntante verringert ist.	141
Abbildung A2.7: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nach O <sub>2</sub> -Stress erhöht und in der <i>sniffer</i> -Muntante verringert ist	142
Abbildung A2.8: Differenziell exprimierte Gene. Gene deren Transkription nach O <sub>2</sub> -Stress verringert und in der <i>sniffer</i> -Muntante erhöht ist.	144

## Tabellen

Tabelle 3.1: Verwendete Primer.	20
Tabelle 3.2: Verwendete Vektoren.	21
Tabelle 3.3: Verwendete cDNAs	21
Tabelle 3.4: Verwendete Antikörper.	22
Tabelle 3.5: Verwendete Bakterienstämme	22
Tabelle 3.6: Verwendete Fliegenstämme.	24
Tabelle 3.7. Verwendete Puffer und Lösungen.	25
Tabelle A3.1: Differenziell exprimierte Gene, die für Bestandteile des Zytoskeletts kodieren	147
Tabelle A3.2: Differenziell exprimierte Gene, die für Proteine kodieren, die für Import und Export benötigt werden.	148
Tabelle A3.3: Differenziell exprimierte Gene, deren Produkte an der Signalweiterleitung beteiligt sind	150
Tabelle A3.4: Differenziell exprimierte Gene, die für Transkriptionsfaktoren kodieren	152
Tabelle A3.5: Differenziell exprimierte Gene, die für Translationsfaktoren kodieren.	154
Tabelle A3.6: Differenziell exprimierte Gene, die für diverse Enzyme kodieren	155
Tabelle A3.7: Differenziell exprimierte Gene, deren Produkte für Proteine kodieren, die bei der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung beteiligt sind.	157
Tabelle A3.8: Differenziell exprimierte Gene, deren Produkte den Proteinabbau beeinflussen	158

## Legenden

Legende zu den Abbildungen A2.1-A2.8	146
Allgemeine Legende zu den Tabellen und Abbildungen.	161

---

## **1. Zusammenfassung**

---

# 1. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit sollte der Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Neurodegeneration näher untersucht werden. Oxidativer Stress wurde dabei sowohl durch Begasen der Fliegen mit molekularem Sauerstoff als auch durch Verwendung der sauerstoffhypersensitiven Mutante *sniffer* erzeugt. Sowohl nach Sauerstoffstress als auch in der Mutante kann die Bildung einer starken Vakuolisierung im Neuropil beobachtet werden. Im Verlauf der Neurodegeneration kommt es dabei zum apoptotischen Zelltod aller Neuronen und Gliazellen des Laminakortex und vieler Neuronen und Gliazellen im restlichen Kortex des Gehirns. In der Mutante werden daneben vermutlich in neurosekretorischen Zellen verstärkt ‚*lamelated bodies*‘ und ‚*multivesicular bodies*‘ gebildet. Die entsprechenden Zellen sind von vielschichtigen Membranen umgeben.

Mit Hilfe von Antikörperfärbungen konnte gezeigt werden, dass Sniffer zytosolisch lokalisiert ist. Eine Lokalisation im peripheren Nervensystem ist sicher, im Gehirn erscheint sie als wahrscheinlich, konnte jedoch nicht zweifelsfrei bewiesen werden. Doppelrettungsversuche mit Hilfe der Deletionslinie *sni<sup>2</sup>* und Versuche mit einem in dieser Arbeit hergestellten RNAi-Konstrukt lassen vermuten, dass Sniffer während der Entwicklung essentiell ist.

Nach Sauerstoffbegasung von wildtypischen Fliegen konnte ein Anstieg von Proteincarbonylgruppen und des Lipidperoxidaionsprodukts 4-HNE beobachtet werden. Der Anstieg der Proteincarbonylierung nach sechs Tagen Sauerstoffbegasung und in 25 Tage alten wildtypischen Fliegen ist vergleichbar. Da 25 Tage alte Fliegen im Gegensatz zu sauerstoffbegasteten Fliegen den selben Carbonylgehalt aufweisen, aber keine Anzeichen von Neurodegeneration zeigen, kann die generelle Proteincarbonylierung als Ursache des beobachteten Zelltodes ausgeschlossen werden. 4-HNE und Proteincarbonylierung sind in der Mutante nicht signifikant erhöht. Wie nach Sauerstoffstress weist aber die erhöhte Katalaseaktivität auf verstärkten oxidativen Stress in *sni<sup>1</sup>* hin. Zudem kann durch Überexpression des antioxidativen Enzyms Superoxiddismutase die verkürzte Lebensspanne der Mutante auf wildtypisches Niveau gerettet werden, einen Schutz vor Sauerstoffstress vermittelt diese jedoch nicht.

Zur Identifizierung antioxidativer Schutzsysteme wurden Microarrayversuche in acht und 25 Tage alten *sniffer*-Fliegen sowie nach eintägiger Sauerstoffbegasung der Mutante mit entsprechend alten CantonS-Fliegen verglichen. Daneben wurden *w<sup>1118</sup>*-Fliegen ein und sechs Tage mit Sauerstoff begast und mit entsprechend alten Kontrollfliegen verglichen. Dabei konnte festgestellt werden, dass ca. 11% der Gene, die in der Mutante gegenüber CantonS hoch- bzw. herunterreguliert sind, nach Sauerstoffbegasung von *w<sup>1118</sup>* entsprechend verändert sind.

Nur in *sni<sup>1</sup>* war dabei die Expression von Enzymen von Zitratzyklus,  $\beta$ -Oxidation, Gluconeogenese und Methylierungszyklus erhöht, nach Sauerstoffbegasung war die Expression der metallbindenden Proteine *Fer1HCH*, *Fer2LCH* und *MtnA* sowie etlicher Chaperone und einiger DNA-Reparaturenzyme erhöht. Enzyme der Atmungskette waren in ihrer Expression reduziert. Sowohl nach Sauerstoffstress als auch in der Mutante waren Proteasen und antimikrobielle Peptide in ihrer Expression verändert. Auffällig in ihrer RNA-Menge erhöht waren Enzyme des Tetrahydrofolatweges und der Purinbasenbiosynthese sowie solche Gene, die der Detoxifikation dienen.

Drei in dieser Arbeit erstellte Überexpressions-Konstrukte (*UAS-MtnA*, *UAS-GstE7* und *UAS-CG18522*), sowie das RNAi-Konstrukt (*UAS-IR-CG18522*) führten bei ihrer ektopischen Expression zu keiner veränderten Sensitivität gegenüber oxidativem Stress. Durch Überexpression der Hitzeschockgene *hsc70-3*, *hsc70-4*, *humanes hsp70* und *hsp22* konnte eine deutliche Verlängerung der Lebensspanne nach Sauerstoffstress erreicht werden; eine Quantifizierung der Neurodegeneration in Semidünnschnitten erwies sich jedoch als sehr schwierig. Eine Untersuchung mit Hilfe des Systems der dopaminergen Neuronen, das besonders sensitiv gegenüber oxidativen Stress ist, sollte in Zukunft jedoch genaue Aussagen über eine mögliche neuroprotektive Wirkung der verschiedenen Kandidatengene ermöglichen. Obwohl die *in-vivo* Funktion von Sniffer nach wie vor unbekannt ist, geben die Daten Hinweise darauf, dass in *sni<sup>l</sup>* eine Störung im Cholesterolhaushalt vorliegen könnte. Sowohl durch biochemische Substratstudien mit gereinigtem Sniffer als auch durch weitere Untersuchungen in der Mutante sollte diese Theorie sehr bald bestätigt oder widerlegt werden können.

---

## **2. Einleitung**

---

## 2. Einleitung

### 2.1. Luft und Sauerstoff

Als das Leben auf der Erde entstand, enthielt die Atmosphäre wenig oder noch keinen gasförmigen Sauerstoff ( $O_2$ ). Erste Zellen gewannen die Energie für ihren Stoffwechsel vermutlich eher aus der Glycolyse als durch Atmung. Die Tatsache, dass sie viele Thiole und andere reduzierende Agentien enthielten, stellte kein Problem für sie dar, weil sie nicht mit nennenswerten Mengen von  $O_2$  oder anderen starken Oxidantien konfrontiert wurden. Durch das Aufkommen der Photosynthese und dem damit verbundenen Anstieg von  $O_2$  in der Atmosphäre änderte sich dies bis zum heutigen Anteil von 21% dramatisch. Sauerstoff ist für die Nachfahren der ersten primitiven Lebewesen, die obligat anaeroben Bakterien, toxisch. Im Gegensatz dazu profitierten die modernen aeroben Lebewesen davon, indem sie die Zellatmung erfanden und sich so das oxidierende Potential von Sauerstoff zu Nutze machen konnten. Gleichzeitig entwickelten sie ein System zum Schutz, zur Reparatur oder zum Ersetzen von oxidativ geschädigten Komponenten (Ho *et al.*, 1995).

Obwohl Sauerstoff nach Fluor das elektronegativste Element ist, laufen Reaktionen mit molekularem  $O_2$  ohne Katalysatoren nur sehr langsam ab. Die Ursache hierfür liegt in der hohen Bindungsenergie im  $O_2$ -Molekül (494 kJ/mol). Im Gegensatz dazu reagiert in Wasser gelöster Sauerstoff oft viel schneller. Je höher dabei die  $O_2$ -Konzentration ist, desto schneller verlaufen die Oxidationen (Mortimer, 1996).

Sauerstoff stellt also einerseits die Grundlage für die Atmungsvorgänge aerober Lebewesen dar. Auf der anderen Seite ist aber das oxidative Potential von  $O_2$  für alle biologischen Makromoleküle gefährlich, da durch exogene und endogene Einflüsse in den Organismen freie Radikale entstehen.

### 2.2. „Reaktive Oxygene Spezies“ (ROS)

Freie Radikale sind extrem reaktive Moleküle, die ein oder mehrere ungepaarte Elektronen in ihren höchsten besetzten Atom- oder Molekülorbitalen besitzen. Wasserstoffperoxid ( $H_2O_2$ ) kann dieser Definition nach nicht als freies Radikal bezeichnet werden. Da es aber unter Anwesenheit von Übergangsmetallen sehr leicht zu hochreaktiven Hydroxylradikalen ( $OH^*$ ) reagiert, zählt man es im Allgemeinen zu den „Reaktiven Oxygenen Spezies“ (ROS) (Boonstra *et al.*, 2004). Neben Wasserstoffperoxid und Hydroxylradikalen werden unter anderem auch Superoxidanionen ( $O_2^{*-}$ ) und Stickstoffmonoxid- ( $NO^{*-}$ ) oder Dioxidradikale ( $NO_2^{*-}$ ) zu den ROS gezählt.

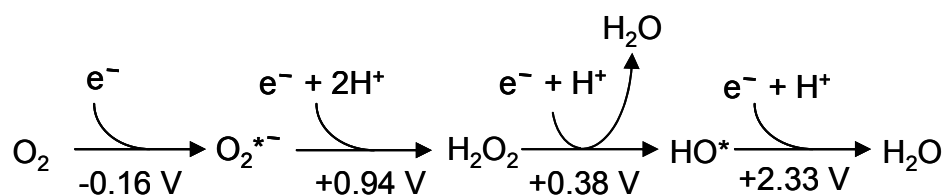
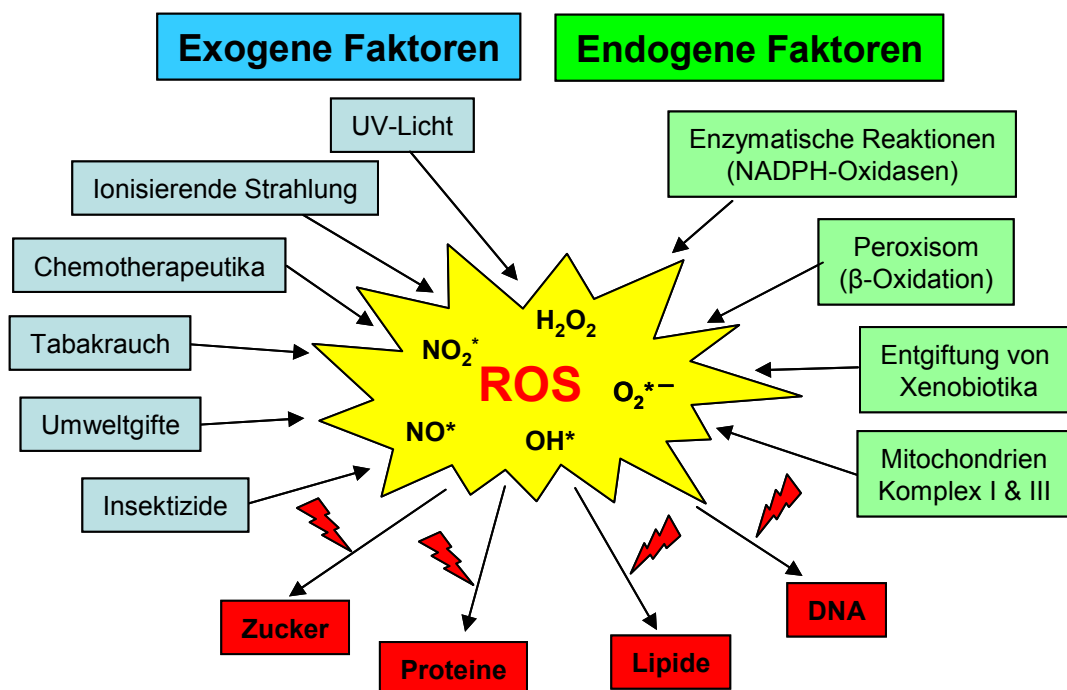


Abbildung 2.8: Reduktionspotential verschiedener Reaktiver Oxygener Spezies (aus Imlay, 2003).

In Abbildung 2.1 sind die Reduktionspotentiale wichtiger Reaktiver Oxygener Spezies angegeben. Molekularer Sauerstoff an sich kann Aminosäuren und Nukleinsäuren nicht

effizient oxidieren, kann aber mit Übergangsmetallen und organischen Radikalen leicht ROS bilden. Dagegen sind Wasserstoffperoxid, Superoxid- und Hydroxylradikale viel stärkere Oxidantien. Die Reaktivität von  $\text{H}_2\text{O}_2$  wird durch die Stabilität der Sauerstoff-Sauerstoffbindung allerdings stark verringert und die anionische Ladung von  $\text{O}_2^{*-}$  reduziert seine Effektivität als Oxidanz von elektronenreichen Molekülen. Das Hydroxylradikal reagiert dagegen nahezu in diffusionsbegrenzter Zeit mit Biomolekülen (Imlay, 2003).

Wie in Abbildung 2.2 zu sehen ist, können ROS sowohl durch exogene, als auch endogene Einflüsse entstehen. Exogene Faktoren sind z.B. ultraviolettes Licht, ionisierende Strahlung, Chemotherapeutika, Tabakrauch und andere Umweltgifte. Endogen entstehen ROS häufig als Nebenprodukte enzymatischer Reaktionen (Finkel *et al.*, 2000). Zytosolische Enzymsysteme, die zu oxidativem Stress beitragen, sind unter anderem die NADPH-Oxidasen, die zur Bildung von Superoxid beitragen können (Suh *et al.*, 1999). In Peroxisomen entstehen vor allem bei der  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren, aber auch bei der Entgiftung von Xenobiotika, Superoxidradikale und  $\text{H}_2\text{O}_2$  (Schrader *et al.*, 2004).



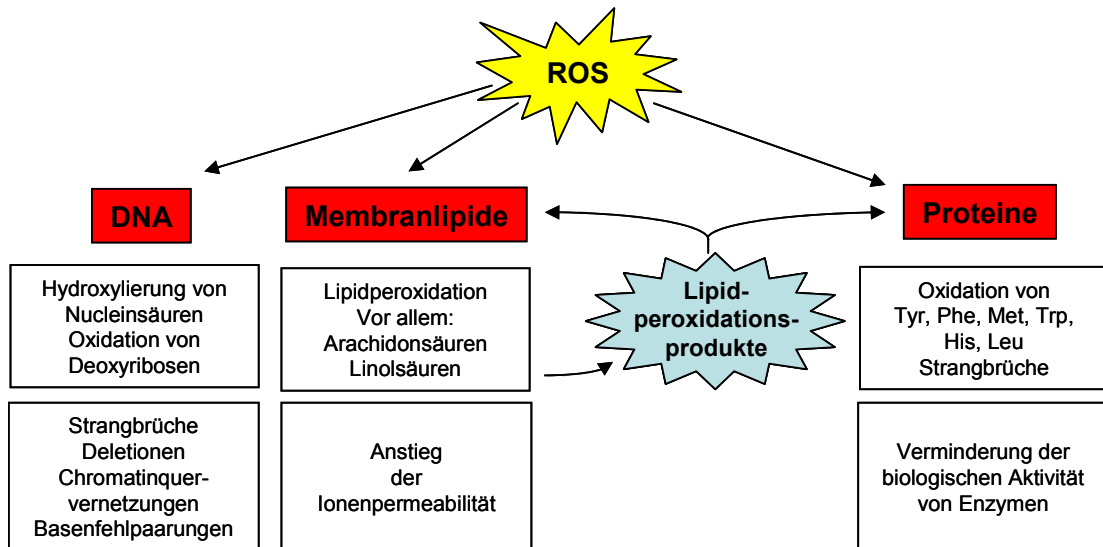
**Abbildung 2.9: Entstehungsweise Reaktiver Oxygenen Spezies (ROS):** ROS können sowohl durch exogene, als auch endogene Reaktionen entstehen. Sie führen zur Schädigung von Zuckern, Proteinen, Lipiden und DNA.

Die vorherrschende Meinung ist jedoch, dass die Mehrheit der intrazellulären ROS aus den Mitochondrien stammt. Die Entstehung von Superoxid-Radikalen findet hauptsächlich an zwei Stellen in der Elektronentransportkette statt, nämlich am Komplex I (NADH Dehydrogenase) und am Komplex III (Ubiquinon-Cytochrom c Reduktase). Unter normalen Bedingungen spielt dabei der Komplex III die größte Rolle. Dort entsteht als Zwischenprodukt bei der Bildung von Koenzym Q das Semiquinon-Anion-Radikal, das spontan und nicht enzymkatalysiert Elektronen auf Sauerstoff übertragen kann und somit zur Bildung von Superoxidradikalen beiträgt (Finkel *et al.*, 2000). *In-vitro* Versuche haben

gezeigt, dass Mitochondrien etwa 1-2% der verbrauchten Sauerstoffmoleküle in Superoxid umwandeln (Boveris *et al.*, 1973).

### 2.3. Zelluläre Folgen von oxidativem Stress

Werden ROS nicht rechtzeitig beseitigt, führt dies unter anderem zur Oxidation von Zuckern, Nukleinsäuren, Lipiden und Proteinen. Die meisten Effekte sind dabei unspezifisch, je nach Lokalisation, Art und Konzentration der beteiligten ROS. Die durch ROS verursachten Schäden sind in Abbildung 2.3 dargestellt und werden im Folgenden näher ausgeführt.



**Abbildung 2.10: Wirkung von ROS auf unterschiedliche Strukturen und deren Folgen.** (modifiziert aus Mydlak, 2002)

DNA-Oxidation führt zu Schäden an Deoxyribose und allen vier Basen (Aust *et al.*, 1999). 8-Hydroxydeoxyguanosin, eine oxidierte Form von Guanidin, ist das Hauptoxidationsprodukt von DNA und hat Punkt-Mutationen zur Folge (Barzilai *et al.*, 2004, Piette, 1991). Außerdem werden Chromatinquervernetzungen, Chromosomendeletionen und Einzel- und Doppelstrangbrüche durch ROS verursacht (Agraval *et al.*, 2005).

Neben DNA werden auch Lipide durch Radikale geschädigt. Mehrfach ungesättigte Lipide besitzen geeignete Angriffspunkte für Radikale. Wenn freie Radikale mit Lipiden reagieren, kommt es zu einer Kettenreaktion, bei der eine riesige Menge weiterer Radikale gebildet wird (Dotan *et al.*, 2004; Halliwell *et al.*, 1999; Rice-Evans *et al.*, 1993). Zellmembranen sind dabei der Hauptangriffsort von Lipidoxidation. Dabei werden hauptsächlich die ungesättigten Fette Linolsäure und Arachidonsäure oxidiert. Linolsäure wird durch ROS dioxigeniert, was zu einer razemischen Mischung aus Fettsäure-Hydroperoxid-Enantiomeren führt. Diese sind Ausgangspunkt für eine Reihe von Oxidationsprozessen an ungesättigten Fettsäuren, an deren Ende verschiedene reaktive Epoxide und Aldehyde stehen. Das am häufigsten gebildete Aldehyd ist 4-Hydroxynonenal (4-HNE). Auf der anderen Seite führt die Dioxigenierung von Arachidonsäure zu Hydroperoxyeicosatetraensäure (HPETE). Gleichzeitig katalysieren Lipoxxygenasen den Einbau von O<sub>2</sub> an den Kohlenstoffatomen 5, 8, 12 oder 15 der Arachidonsäure. 5S-, 8S-, 12S- oder 15S-HPETE reagiert, wenn es nicht reduziert wird, zu 4-HNE und anderen verwandten zytotoxischen Aldehyden weiter (Cejas *et al.*, 2003). Neben 4-



HNE sind Malondialdehyd (MDA), Isoprostane, konjugierte Diene, Pentan, Ethan und Dienale Endprodukte der Lipidoxidation (Dotan *et al.*, 2004).

Am besten untersucht sind jedoch die Auswirkungen von ROS auf Proteine. Es wird vermutet, dass das OH<sup>\*</sup>-Radikal, der reaktivste Vertreter der ROS, für die Spaltung von Peptid-Bindungen verantwortlich ist (Berlett *et al.*, 1997). Dieses kann an beliebiger Stelle im Protein erfolgen und zu unterschiedlichen Produkten führen (Gallagher *et al.*, 1998). In vielen Laboratorien wurde die Oxidation von freien Aminosäuren, Peptiden und Proteinen untersucht. Verschiedene Aminosäuren sind dabei unterschiedlich anfällig, wobei Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan die Hauptangriffspunkte der ROS sind. Die Oxidation von Leucin führt zu diversen Hydroxyleucinen, Methionin wird zu Methioninsulfoxid und Histidin reagiert zu Aspartat und Asparagin (Grune, 2000). Reaktionen von Proteinen mit ROS können zur Bildung von Proteinderivaten oder Peptidfragmenten führen, die hochreaktive Carbonylgruppen besitzen. Levine konnte 1983 zeigen, dass besonders Prolin, Arginin, Lysin und Histidin zu Carbonylderivaten reagieren können (Levine, 1983). Proteine mit reaktiven Carbonylgruppen können aber auch durch sekundäre Reaktionen von primären Lysingruppen mit reduzierenden Zuckern oder ihren Oxidationsprodukten entstehen (Giulivi *et al.*, 1993; Stadtman *et al.*, 2003).

## 2.4. Zelluläre Schutzmechanismen gegen oxidativen Stress

Gegen die zerstörerische Wirkung von ROS haben Organismen einige Abwehrmechanismen entwickelt. Die Abwehr von Schäden erfolgt dabei in drei Stufen. Enzyme, wie die zytosolische *Cu/Zn-Superoxiddismutase* (Sod1), die mitochondriale *Mn-Superoxiddismutase* (Sod2) und die *Katalase* (Cat) sorgen für eine schnelle Beseitigung von ROS, noch bevor es zu Schäden kommen kann. Superoxidionen werden durch die *Kupfer-Zink-Superoxiddismutase* zu Wasserstoffperoxid abgebaut, das anschließend durch die *Katalase* ohne schädliche Nebenprodukte zu Wasser reduziert wird (Phillips *et al.*, 2000; Le Bourg, 2001; Parkes *et al.*, 1999). Kommt es trotzdem zu Schäden, besitzt die Zelle Reparaturmechanismen. Die *Glutathionperoxidase* verwendet *Glutathion* als Substrat, sowohl um H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> rechtzeitig abzubauen, als auch um bereits entstandene Peroxide zu reduzieren (Missirilis *et al.*, 2003). Disulfidbrücken können durch das *Thioredoxin/Thioredoxinreduktase*-System und *Glutathion/Glutathionreduktase*-System, Methionin-Sulfoxid durch das *Methionin-Sulfoxidreduktase*-System reduziert werden (Kanzok *et al.*, 2001; Kumar *et al.*, 2002). Neben Thioredoxin und Glutathion können auch die Vitamine A, C und E als Antioxidantien wirken (review: Carter *et al.*, 2004).

Bei der Reparatur oxidierter Proteine und Lipide könnten auch Carbonylreduktasen und andere Dehydrogenasen eine wichtige Rolle spielen. Darüber ist jedoch derzeit wenig bekannt. Chaperone sorgen offensichtlich für eine Wiederherstellung der Tertiärstruktur oxidierter Proteine (review: Macario & Conway de Macario, 2005).

Versagen diese Abwehr- und Reparaturmechanismen, so bleibt der Zelle nur noch der Abbau der geschädigten Proteine. Oxidierte Proteine werden dabei hauptsächlich durch den Proteasomkomplex abgebaut (review: Grune *et al.*, 2003). Für den Abbau von Proteinaggregaten werden ebenfalls Chaperone benötigt (review: Macario & Conway de Macario, 2005).

## 2.5. „Free radical theory of aging“

Harman veröffentlichte 1956 die “Free radical theory of aging” (Harman, 1956). Diese Theorie geht davon aus, dass die Bildung intrazellulärer oxygenener Spezies der wichtigste limitierende Faktor für die Lebenserwartung ist (Review: Balaban *et al.*, 2005).

Alterung ist durch eine Abnahme der Aktivität verschiedener Enzyme und durch Akkumulation von Mutationen sowohl an nukleärer als auch mitochondrialer DNA charakterisiert (Karanjawala & Lieber, 2004), die am besten in Geweben mit vielen postmitotischen Zellen, wie dem Gehirn, festgestellt werden können. Sauerstoffradikale werden immer mehr für einen Teil dieser Veränderungen verantwortlich gemacht. In vergleichenden Studien mit Tieren unterschiedlicher Alterungsraten konnte gezeigt werden, dass die Rate von in den Mitochondrien gebildeten ROS direkt mit den beobachteten Schäden an mitochondrialer DNA und invers mit der maximalen Lebenserwartung korreliert. Außerdem verringern Diäten, die die Alterung reduzieren, proportional dazu die Bildung mitochondrialer ROS, besonders am Komplex I (review: Barja, 2004).

Relativ wenig ist dagegen darüber bekannt, was die relevanten Angriffsorte der ROS in den Zellen sind und wie deren oxidative Modifikation die Lebenserwartung beeinflusst. In Übereinstimmung mit der Schlüsselrolle von ROS für die Alterung des Gehirns haben derzeit zahlreiche Studien ihre Relevanz für Nervenzellen und Neurodegeneration hervor.

## 2.6. Oxidativer Stress und Neurodegeneration

Schon seit langer Zeit wird oxidativer Stress mit Neurodegeneration in Verbindung gebracht. Es ist dabei unumstritten, dass in den meisten neurodegenerativen Erkrankungen oxidativer Stress auftritt. Ob dieser jedoch die Ursache oder die Folge neurodegenerativer Prozesse ist, ist immer noch nicht geklärt (review: Andersen, 2004). Daher soll im Folgenden die Rolle von oxidativem Stress in einigen verbreiteten neurodegenerativen Erkrankungen näher diskutiert werden.

### 2.6.1. Prionerkrankungen (übertragbare spongiforme Enzephalitis = TSE)

Spongiforme Enzephalopathien sind seltene neurodegenerative Erkrankungen, die entweder durch Nahrungsaufnahme übertragen oder durch dominante Mutationen im Prionprotein Gen vererbt werden können. Zu ihnen gehören die Creutzfeld-Jakob-Erkrankung, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom, Kuru und die fatale familiäre Insomnia. Prionen sind infektiöse Partikel, die hauptsächlich, wenn nicht vollständig, eine fehlerhafte proteaseresistente Isoform des zellulären Prionproteins PrP<sup>c</sup> darstellen (review: Budka, 2003). Wie in anderen neurodegenerativen Erkrankungen werden Aggregate und fehlgefaltete Proteine im Gehirn befallener Individuen abgelagert. Die klinischen Symptome sind langsamer, fortschreitender Verlust geistiger Fähigkeiten und willkürliche unkoordinierte Bewegungen. TSE führt unweigerlich zum Tod (review: Unterberger *et al.*, 2005). In Studien mit Mäusen, denen das endogene Prionprotein fehlt wurde erhöhter oxidativer Stress in den Gehirnen festgestellt. Dies lässt auf eine antioxidative Rolle des endogenen Prionproteins schließen (Wong *et al.*, 2001; Klamt *et al.*, 2001).

### 2.6.2. Amyotrophe laterale Sklerose (ALS)

ALS ist eine der häufigsten altersabhängigen Neurodegenerativen Erkrankungen. Das am weitesten verbreitete pathophysiologische Kennzeichen ist der progressive Zelltod von Motorneuronen im Rückenmark und Gehirnstamm (review: Shaw, 2005). Dabei kommt es zur Bildung ubiquitinierteter Proteinaggregate (Ince *et al.*, 1998). Die Patienten leiden unter Muskeler schlaffung und Muskelschwund, verbunden mit pathologischen schnellen Zuckungen. Bei 2-3% der Patienten kommt es zu Demenz. Innerhalb von drei Jahren sterben die meisten Patienten an neuromuskulärem Atemstillstand (del Aguila *et al.*, 2003). Die genauen Ursachen der Neurodegeneration sind unbekannt. Ca. 20% der Patienten tragen Mutationen in der zytosolischen Superoxiddismutase, was eine Verbindung mit oxidativem Stress nahelegt (Rosen *et al.*, 1993). Transgene Mäuse, die unterschiedliche humane Sod1-Mutationen überexprimieren, bekommen ALS-ähnliche Syndrome, was eher auf einen Funktionsgewinn des Proteins hindeutet als auf einen Defekt in der Dismutase-Aktivität (Bruijn *et al.*, 1997). Fibroblastenkulturen aus der Haut von ALS-Patienten zeigen außerdem eine erhöhte Sensitivität gegenüber oxidativem Stress (Aguirre *et al.*, 1998).

### 2.6.3. Huntington (PolyQ-Erkrankungen)

Oxidativer Stress wird auch bei Huntington-Patienten beobachtet. Die Huntingtonsche Erkrankung (HD) ist eine vererbte neurodegenerative Erkrankung, die durch Verlängerung der Polyglutamin (PolyQ)-Domäne im Huntingtin-Protein verursacht wird. Die PolyQ-Domäne in pathologischem Huntingtin ist dabei länger als 34, wohingegen normales PolyQ 34 oder weniger Glutamine besitzt. Die Länge der PolyQ-Domäne bestimmt Schwere und Zeitpunkt des Beginns der Krankheit (review: MacDonald *et al.*, 2003). Diese ist gekennzeichnet durch die Akkumulation von intraneuralen Aggregaten, dem Absterben von Neuronen im Striatum und dem damit einhergehendem Verlust von motorischen und kognitiven Fähigkeiten, was am Ende zum Tod führt (Puranam *et al.*, 2006). Wytenbach und Kollegen konnten zeigen, dass mutiertes Huntingtin die Menge gebildeter ROS in neuronalen und nicht-neuronalen Zellen erhöhen kann. Da sie durch die Antioxidativa N-acetyl-L-Cystein und Glutathion die PolyQ-verursachte Apoptose reduzieren konnten, folgern sie, dass ROS zur Auslösung des Zelltodes beitragen (Wytenbach *et al.*, 2002).

### 2.6.4. Parkinson

Wie bei Huntington und ALS treten auch bei Parkinson Proteinaggregate auf. Parkinson ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung. In der Substantia nigra von betroffenen Personen akkumulieren  $\alpha$ -Synuclein und Tau-Aggregate und es kommt zum Verlust von dopaminergen Neuronen. Krankheitssymptome sind vor allem unkontrollierbarer Tremor, verlangsamte Bewegungsabläufe und Muskelrigidität (Simuni *et al.*, 2000). Möglicherweise spielt oxidativer Stress wie in anderen neurodegenerativen Erkrankungen eine Schlüsselrolle bei der Fehlfaltung und folglich Aggregatbildung von Proteinen (review: Dauer *et al.*, 2003). In *post mortem* Gehirnen von Parkinson-Patienten konnte jedenfalls erhöhte Protein-, Lipid- und DNA-Oxidation nachgewiesen werden (Alam *et al.*, 1997; Dexter *et al.*, 1989; Kikuchi *et al.*, 2002). Zudem können oxidativer Stress und oxidierende Toxine die Degeneration der dopaminergen Neuronen verursachen (review: Olanow *et al.*, 1998).

### 2.6.5. Alzheimer

Zur Anreicherung von Aggregaten kommt es auch bei der Alzheimer-Erkrankung. Sie ist die häufigste Demenzerkrankung. ‚Senile plaques‘ werden die extrazellulären Anreicherungen, die aus  $\beta$ -Amyloid-Ablagerungen ( $A\beta$ ) bestehen, genannt. Daneben treten wie bei Parkinson intraneuronale Akkumulationen von Aggregaten auf, die aus hyperphosphorilierten Tau-Proteinen gebildet werden (review: Maccioni *et al.*, 2001). Verschiedene Studien konnten mittlerweile zeigen, dass oxidativer Stress eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Alzheimer spielt (review: Morreira *et al.*, 2005).  $A\beta$  führt zur Bildung einer ungewöhnlich hohen Konzentration von ROS und einer Verringerung von endogenen Antioxidantien (review: Butterfield *et al.*, 2004). In Folge dessen konnten im Gehirngewebe im Mausmodell zahlreiche Anzeichen von oxidativem Stress, wie oxidierte Proteine, Membranlipide und DNA, nachgewiesen werden (Smith *et al.*, 1998).

### 2.6.6. Lipidspeicherkrankheiten

Unter dem Begriff Lipidspeicherkrankheiten wird eine Reihe von vererbten Krankheiten, wie zum Beispiel Niemann-Pick-, Gaucher-, Tay-Sachs-, Fabry- und Fabersche Krankheit, zusammengefasst, die alle zur Akkumulation gefährlicher Mengen an Fetteinlagerungen führen. Mit der Zeit verursachen diese Fetteinlagerungen permanente Schädigungen besonders in Milz, Leber, Knochenmark, peripherem Nervensystem und Gehirn (reviews: Jeyakumar *et al.*, 2002; Vellodi, 2005). Nichts, oder sehr wenig, ist über den Einfluss von oxidativem Stress auf diese Krankheiten bekannt. Behandlungen mit den Antioxidantia Tamoxifen und Vitamin E konnten in Mäusen die Symptome von Niemann-Pick C verzögern (Bascunan-Castillo *et al.*, 2004). In Patienten mit Gaucher-Erkrankung konnte im Blut eine Veränderung der Expression antioxidativer Enzyme festgestellt werden. Die Autoren führen dies auf eine erhöhte Produktionsrate von ROS zurück (Roversi *et al.*, 2006). Polymorphismen in der endothelialen Nitric-Oxid-Synthase können bei der Fabryschen Krankheit zu einer Verstärkung cerebraler Läsionen führen (Altarescu *et al.*, 2005). Daher scheint ein Zusammenhang zwischen der beobachteten Neurodegeneration und oxidativem Stress bei Lipidspeicherkrankheiten durchaus möglich zu sein.

Es ist immer noch unklar, ob oxidativer Stress der Auslöser von Neurodegeneration ist. Immer mehr Daten lassen jedoch darauf schließen, dass er bei der Ausbreitung der Zellschäden, die zu Neurodegeneration führen, eine wichtige Rolle spielt (review: Andersen, 2004). Daher könnte die therapeutische Verhinderung oder Minderung des oxidativen Stresses in den betroffenen Gehirnregionen die fortschreitende Neurodegeneration möglicherweise aufhalten oder zumindest verzögern. Um später entsprechende Medikamente oder Behandlungsformen entwickeln zu können, ist es notwendig, Ursachen und Folgen von oxidativem Stress in den Neuronen aufzuklären und die Schlüsselenzyme des zellulären antioxidativen Schutzsystems zu identifizieren.

## 2.7. Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit war es, durch oxidativen Stress ausgelöste Neurodegeneration näher zu untersuchen. In einem ersten Schritt sollte dieser durch Sauerstoffbegasung verursacht werden. Durch mikroskopische und ultrastrukturelle Untersuchungen an Fliegenhirnen sollten die Folgen der Sauerstoffbegasung genauer charakterisiert werden. Daneben sollten Carbonylgehalt, 4-HNE-Gehalt und Katalaseaktivität als Marker für oxidativen Stress überprüft werden, um Aussagen über Art und Ausmaß des Stresses treffen zu können. Daneben sollte versucht werden, ob durch Überexpression der bekannten antioxidativen Gene Superoxiddismutase-1 und Katalase die sauerstoffstress-verursachte Neurodegeneration modifiziert werden kann.

In der Folge sollte überprüft werden, ob die sauerstoffhypersensitive Mutante *sni*<sup>1</sup> ebenfalls unter oxidativem Stress leidet. Dazu sollten die Marker Carbonylgehalt, 4-HNE-Gehalt und Katalaseaktivität überprüft werden. Mikroskopische und ultrastrukturelle Untersuchungen sollten Auskunft über die Folgen der Mutation geben. Neben *sni*<sup>1</sup> sollten Deletionen in den beiden Allele *sni*<sup>2</sup> und *sni*<sup>3</sup> genetisch analysiert und durch Rettungsversuche der Frage nachgegangen werden, ob es sich bei *sniffer* um ein essentielles Gen handelt. Um die Funktion von Sniffer ohne Einfluss der auf dem Gegenstrang kodierenden Thioredoxinreduktase Trxr-1 untersuchen zu können, sollte ein *sniffer*-RNAi-Konstrukt erzeugt werden. Durch Antikörperfärbungen sollte die Lokalisation des Sniffer-Proteins näher untersucht werden. Außerdem sollte überprüft werden, ob durch Überexpression der Gene Katalase und Superoxiddismutase-1 die Lebenserwartung und der Neurodegenerationsphänotyp in *sniffer*-Fliegen modifiziert werden kann.

Um zelluläre antioxidative Schutzsysteme zu identifizieren, sollten mit Hilfe der Microarray-Technologie Transkriptionsanalysen mit Köpfen mutanter Fliegen verschiedenen Alters und mit Köpfen von wildtypischen Fliegen nach kurzer und langer Sauerstoffbegasung durchgeführt werden. Dadurch sollten auch Hinweise auf eine mögliche *in-vivo*-Funktion von Sniffer gewonnen werden.

In einem vierten Schritt sollten in den Microarrays identifizierte Gene mit vermuteter antioxidativer Funktion überprüft werden. Dazu sollten sowohl öffentlich erhältliche Mutanten-Linien, als auch Überexpressionslinien im Sauerstoffstress und im *sni*<sup>1</sup>-Hintergrund getestet werden. Gegebenenfalls sollten weitere Überexpressions- oder RNAi-Linien erzeugt werden.

---

## **3. Material und Methoden**

---

### 3. Material und Methoden

#### 3.1. Material

##### 3.1.2. Oligonukleotide, Vektoren, cDNAs und Antikörper

###### 3.1.2.1. Oligonukleotide

Alle Primer wurden alle von der Firma Invitrogen bezogen, hatten keine besonderen Modifikationen und waren nur einfach entsalzt.

Bezeichnung	Sequenz (5'-3')	T <sub>a</sub>	Verwendungszweck
n-Syb S	GCAGGGTGCCTCGCAGTTTG	55°C	Lightcycler
n-Syb AS	CTCCCCGCCTATGAGTCCAA	55°C	Lightcycler
Rp49 S	CCAAGGACTTCATCCGCCACC	55°C	Lightcycler
Rp49 AS	GCGGGTGCCTTGTTCGATCC	55°C	Lightcycler
Cat S	GGACCAGGGCATCAAGAATCT	55°C	Lightcycler
Cat AS	CTGCTCCACCTCAGCAAAG	55°C	Lightcycler
Sod1 S	TGGACACGAGCTGAGCAAAG	55°C	Lightcycler
Sod1 AS	GTGGCCGACATCGGAATAG	55°C	Lightcycler
Sni S (= P5)	GCCTCAATGTGCTCTTCAA	55°C	Lightcycler
Sni AS (= P6)	CATCGGCTGGGATTCGTT	55°C	Lightcycler
Trxr-1 S (= P2)	CCACATCAAGTCCGTCAAC	55°C	Lightcycler
Trxr-1 AS (= P1)	CAATGTAGCCAGCTCCCAC	55°C	Lightcycler
MtnA S	GTGCATCAGTTGTGGTCAGC	55°C	Lightcycler
MtnA AS	GATGCAGCGCTCTACTCC	55°C	Lightcycler
Hsp22 S	ACAATGCGTTCCTTACGG	55°C	Lightcycler
Hsp22 AS	CAATCTGCTGCCAGTTCC	55°C	Lightcycler
GstE1 S	GAAAGAAAAACACTGACGGGTAAAC	55°C	Lightcycler
GstE1AS	CGTAGTCCAGATTCAGGACCTTTAG	55°C	Lightcycler
GstE7 S	ATTTCCAGCAAGGAATTTCTCC	55°C	Lightcycler
GstE7 AS	ATCTGGGACTCACATGGCCATTA	55°C	Lightcycler
Fer1HCH S	GAGGGCATTAGGAAACCG	55°C	Lightcycler
Fer1HCH AS	CCGACTTGGCTGGTGATGATTTA	55°C	Lightcycler
Fer2LCH S	TTTCGGCCAACTCCATTG	55°C	Lightcycler
Fer2LCH AS	GGGGCGGTTCTTCTGGTAG	55°C	Lightcycler
CG5999 S	GGCAACTGTGTCTGGGTTTAGA	55°C	Lightcycler
CG5999 AS	CCTCGGTTTCGGTGTCTTTTC	55°C	Lightcycler
CG18522 S	AGCCATCTGTTTGTCCATC	55°C	Lightcycler
CG18522 AS	TTCTTCTTCTCCACCTAGTTCA	55°C	Lightcycler
Adh S	TGAAGAACCTGGTGATCCTCG	55°C	Lightcycler

Adh AS	CAGCAGCTTCGTGGTCTCG	55°C	Lightcycler
Cyp12c1 S	CCCCACACCCACCTACAAGA	55°C	Lightcycler
Cyp12c1 AS	CGGATCGGGCGTTACCA	55°C	Lightcycler
Cyp309a1 S	GGCGAGTGTCTTACCAA	55°C	Lightcycler
Cyp309a1 AS	GAGTTCGACATCGCCATTG	55°C	Lightcycler
IR-sni-XbaI AS (=P8)	TCGTTCTAGACTTTAGGAGTCCAGTTTATTCAA	54°C	RNAi Konstrukt
IR-sni-XbaI S (=P7)	TTATTCTAGAGCCGTGCCGCCATTATT	54°C	RNAi Konstrukt
IR-CG18522-XbaI S	ACGTTCTAGAGTAGCCATCCAGTTTGTAGTTG	55°C	RNAi Konstrukt
IR-CG18522-XbaI AS	TATTCTAGAGGACCTAACCCAGGACACC	55°C	RNAi Konstrukt
des1 (= P3)	GCCGCCCTTTATTGGTT	50°C	Deletionskartierung
sniffer 3 (P9)	CACCCATTTCGGCGGATTCTCAG	50°C	Deletionskartierung
des2 (= P4)	TACGGCCGTAACAATTCT		(nicht verwendet)
T7	ATTATGCTGAGTGATATCCCGCT	55°C	Sequenzierung
pUAS <sub>t</sub> -(hsp70)-seq	GCGCTTCGTCTACGGAGCGAC	60°C	Sequenzierung
pUAS <sub>t</sub> -(SV40)-seq	CTTAGAGCTTTAAAT	60°C	Sequenzierung

**Tabelle 3.1:** Verwendete Primer. Name in Klammern entspricht Benennung im Anhang, Abbildung A.1; rot: zusätzliche Schnittstellen; blau: zusätzliche Basen.

### 3.1.2.2. Vektoren

Bezeichnung	Verwendung	Literatur bzw. Herkunft
pGEM-T® Easy	Klonierungsvektor PCR-Produkte	Promega
pUAST	Überexpressionskonstrukte	Brand und Perimon, 1993
pWIZ	RNAi-Konstrukte	Lee und Carthew, 2003

**Tabelle 3.2:** Verwendete Vektoren

### 3.1.2.3 cDNAs

Bezeichnung	Klonnummer	Herkunft
<i>MtnA</i> in pOT2	GH18460	Drosophila Genomics Resource Center (DGRC)
<i>GstE7</i> in pBS-SK(-)	LD04004	Drosophila Genomics Resource Center (DGRC)
<i>CG18522</i> in pOT2	LD37006	Drosophila Genomics Resource Center (DGRC)

**Tabelle 3.3:** Verwendete cDNAs



### 3.1.2.4. Antikörper

Bezeichnung	Tier	Verwendung	Verdünnung	Herkunft, Literatur
Anti-sniffer (Tier 2)	Meerschweinchen (polyklonal)	Wholemounds, Westernblot	1:1000	Pineda Antikörper Service Berlin (Möhle, 2001)
Anti-4-HNE IgG <sub>1</sub>	Maus (monoklonal)	Slotblot, Westernblot	1:200 (0,5µg/ml) 1:200 (0,5µg/ml)	Oxis-International, Inc (Esterbauer <i>et al.</i> , 1991)
Anti-DNP	Kaninchen (polyklonal)	Carbonyl-Westernblot	1:10000	Molecular Probes (Kotamraju <i>et al.</i> , 2003)
NB33 (erkennt Vorläuferprotein von PDF)	Maus (monoklonal)	Wholemounds	1:200	Hofbauer A. (Waltenspiel, 2005)
NC82 (erkennt Bruchpilot)	Maus (monoklonal)	Slotblot	1:200	Hofbauer A. (Wagh <i>et al.</i> , in Vorber.)
24b10 (erkennt Chaoptin)	Maus (monoklonal)	Wholemounds	1:50	Benzer S. (Fujita <i>et al.</i> , 1982)
Anti-Kaninchen-HRP	Ziege (monoklonal)	Carbonyl-Westernblot	1:3000	Jackson (Dianova)
Alexa Fluor® 680 goat anti-mouse IgG (H+L)	Ziege (monoklonal)	Slotblot	1:2500	Molecular Probes
Alexa Fluor® 488 goat anti-mouse IgG (H+L)	Ziege (monoklonal)	Wholemound	1:200	Molecular Probes
Alexa Fluor® 546 goat anti-guinea pig IgG (H+L)	Ziege (monoklonal)	Wholemound	1:200	Molecular Probes

**Tabelle 3.4: Verwendete Antikörper**

### 3.1.3. Mikroorganismen und Fliegenstämme

#### 3.1.3.1. Mikroorganismen

Genotyp	Bezeichnung	Literatur & Herkunft
<i>recA1 endA1 gyrA96 thi-1 hsdR17 supE44 relA1 lac</i> [F' <i>proAB lacIqZ.M15 Tn10</i> (Tet <sup>r</sup> )]	XL1-Blue, Hitzeschock- oder Elektrokompetente Zellen	Stratagene

**Tabelle 3.5: Verwendete Bakterienstämme**

#### 3.1.3.2. Fliegenstämme

Die Fliegen wurden bei 18°C oder 25°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 65% in Gläsern auf einem Nahrungsbrei, bestehend aus 0,8% Agar, 2,2% Rübensirup, 8,0% Malzextrakt, 1,8% Bierhefe, 1,0% Sojamehl, 8,0% Maismehl/-gries und 0,3% Nipagin,

gehalten. In den Zuchträumen herrschte ein künstlicher Tag/Nacht-Rhythmus von 12/12 h LD.

Kreuzungen wurden unter gleichen Bedingungen durchgeführt. Für jede Kreuzung wurden je vier Männchen mit vier Jungfrauen in ein Glas gegeben. Die Parentalgeneration wurde vor dem Schlüpfen der F<sub>1</sub>-Generation aus dem Glas entfernt.

Genotyp, allgemein	Chromosom	Mit <i>sni</i> <sup>1</sup>	Bemerkung	Literatur, Herkunft
<i>Canton S</i>			Wildtyp	Stammsammlung
<i>w<sup>1118</sup></i>	X		Genetischer Hintergrund für die meisten in dieser Arbeit verwendeten Linien	Stammsammlung
<i>sni<sup>1</sup></i>	X		P-Element	Botella-Munoz
<i>sni<sup>2</sup>/FM7c (= sni<sup>1</sup>jl22)</i>	X		Deletion; homozygot letal	Botella-Munoz
<i>sni<sup>3</sup>/FM7c (= sni<sup>1</sup>jl5)</i>	X		Deletion; homozygot letal	Botella-Munoz
<i>sni<sup>1</sup>; CyO/Sco</i>	X, 2			Botella-Munoz
<i>sni<sup>1</sup>; TM3/D3</i>	X, 3			Botella-Munoz
<i>UAS-IR-sni (I.1)</i>	3	+	RNAi-Konstrukt	Diese Arbeit
<i>UAS-IR-sni(B.1.2); UAS-IR-sni (B.1.2)</i>	2,3	+	RNAi-Konstrukt	Diese Arbeit
<i>UAS-sniffer</i>	2	+		Botella-Munoz
<i>UAS-Trxr-1A</i>	2	-		Botella-Munoz
<i>UAS-Trxr-1B</i>	2	-		Botella-Munoz
<i>UAS-GstE7 (C.5.3)</i>	2	+		Diese Arbeit
<i>UAS-GstE7 (E.4.1)</i>	3	+		Diese Arbeit
<i>UAS-MtnA (I.4.2)</i>	2	+		Diese Arbeit
<i>UAS-MtnA (I.1.1)</i>	3	+		Diese Arbeit
<i>UAS-CG18522 (2)</i>	2	+		Diese Arbeit
<i>UAS-CG18522 (3)</i>	3	+		Diese Arbeit
<i>UAS-IR-CG18522 (1b-2f)</i>	3	+	RNAi-Konstrukt	Diese Arbeit
<i>UAS-IR-CG18522 (20-6m)</i>	2	+	RNAi-Konstrukt	Diese Arbeit
<i>UAS-IR-CG18522 (28-3m)/CyO</i>	2	+	RNAi-Konstrukt; homozygot letal	Diese Arbeit
<i>UAS-IR-CG18522 (30-3m)</i>	3	+	RNAi-Konstrukt	Diese Arbeit
<i>P{EP}GstE1<sup>EP2230</sup></i>	2	+	UAS-GstE1	Szeged Drosophila Stock Centre
<i>P{EP}GstE1<sup>EP2231</sup></i>	2	-	UAS-GstE1	Szeged Drosophila Stock Centre
<i>UAS-hsp70#41.1</i>	2	+	BL7454; Humanes hsp70	Bloomington Stock Centre. Warrick <i>et al.</i> , 1999
<i>P{EP}Hsp67Bb<sup>EP3247</sup>/TM6B</i>	3	+	UAS-hsp22; homozygot letal	Szeged Drosophila Stock Centre
<i>UAS-hsc70-3</i>	2	+		Elefant <i>et al.</i> , 1999
<i>UAS-hsc70-4</i>	2	+		Elefant <i>et al.</i> , 1999
<i>UAS-Cat</i>	2	+		Phillips <i>et al.</i> , 2000

<i>UAS-Sod</i>	2	+	Humane cytosolische SOD	Parkes <i>et al.</i> , 1998
<i>Adh</i> [n1]	2	-	BL3976	Bloomington Stock Centre. Schwartz and Sofer, 1976
<i>CG10638</i> <sup>f00334</sup> ( <i>AldR</i> )	3	-	BL18315	Bloomington Stock Centre
<i>CG10638</i> <sup>e01020</sup> ( <i>AldR</i> )	3	-	BL17916	Bloomington Stock Centre
<i>CG17322</i> <sup>KG04070</sup>	2	-	BL13518 'UDP-Glycosyltransferase'	Bloomington Stock Centre
<i>CG4302</i> <sup>d03020</sup>	2	-	BL19186 'UDP-Glycosyltransferase'	Bloomington Stock Centre
<i>GstD9</i> <sup>f06984</sup> / <i>TM6B</i>	3	-	BL19028; homozygot letal Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>GstD2</i> <sup>f00583</sup>	3	-	BL18346 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>CG5224</i> <sup>EY08313</sup>	2	-	BL19926 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>GstSI</i> <sup>EY07338</sup>	2	-	BL20168 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>GstE1</i> <sup>e00657</sup>	2	-	BL17876 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>GstE7</i> <sup>EY09142</sup>	2	-	BL17536 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>CG6776</i> <sup>EY6649</sup>	3	-	BL16743 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>Mgstl</i>	X	-	Mikrosomale Glutathion-S- Transferase	Toba and Aigaki, 2000
<i>CG6673</i> <sup>EY14902</sup>	3	-	BL20958 Glutathion-S-Transferase	Bloomington Stock Centre
<i>Cyp6a14</i> <sup>EY03997</sup> / <i>CyO</i>	2	-	BL15921; Homozygot letal, heterozygot raues Auge	Bloomington Stock Centre
<i>CG17273</i> <sup>EP3625</sup>	3	-	BL12946 Purinbiosynthese?	Bloomington Stock Centre
<i>Mtf-1</i> (53-1R)	3	+	Metalltranskriptionsfaktor	Egli <i>et al.</i> , 2003
<i>Mtf-1</i> (62-2R)	3	+	Metalltranskriptionsfaktor	Egli <i>et al.</i> , 2003
<i>cn,bw</i>	2,2	+	Verhindert Pigmentbiosynthese bei intaktem white-ABC-Transporter	Stammsammlung
<i>pdf-gal4</i>	2	-	Treibt in Lateralen Neuronen	Park <i>et al.</i> , 2000
<i>actin-gal4/TM6B</i>	3	-	Ubiquitärer Treiberstamm	Bloomington Stock Centre
<i>elav-gal4/TM3</i>	3	-	Neuronaler Treiberstamm	Bloomington Stock Centre Campos <i>et al.</i> , 1985
<i>MIB-gal4/TM3</i>	3	-	Gliazell Treiberstamm	J Nambu Kretschmar <i>et al.</i> , 2004
<i>sni-gal4/TM3</i>	3	-	Unvollständiger Teil der sniffer- Promotorsequenz	Botella-Munoz
<i>w<sup>1118</sup>; CyO/Sco; TM3/D3</i>	2,3		Doppelbalancer-Stamm	Stammsammlung
<i>yw ; Δ2-3,ki</i>	2		Transposasestamm	Stammsammlung

**Tabelle 3.6: Verwendete Fliegenstämme.** In den verwendeten Stämmen ist der genetische Hintergrund *white* oder *yellow-white* (nicht extra gekennzeichnet). Mit *sni*<sup>l</sup>: Linien, die in Kombination mit *sni*<sup>l</sup> vorliegen, (alle in dieser Arbeit erzeugt).

### 3.1.4. Chemikalien, Enzyme, Verbrauchsmaterialien und Puffer

#### 3.1.4.1. Chemikalien, Enzyme und Verbrauchsmaterialien

Chemikalien und Verbrauchsmaterialien wurden soweit nicht anders gekennzeichnet von folgenden Firmen bezogen: Amersham Life Science, BioRad, Bioenzym, Boehringer, EUROGENETEC, Fluca, Gibco BRL, Jansen Chemica, Kodak, Leica, Merck, Macherey-Nagel, NEN<sup>TM</sup>-Science, Pall, Pharmacia, QUIAGEN, Roth, Schleicher & Schuell, Sigma, und Whatman. Entionisiertes und gefiltertes Wasser wurde der Filtrieranlage Milli-Q Plus der Firma Millipore entnommen.

#### 3.1.4.2. Puffer und Lösungen

Soweit bei den entsprechenden Anleitungen nicht anders angegeben, wurden folgende Puffer und Lösungen verwendet:

Bezeichnung	Zusammensetzung
PPSö	0,2M Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O; 0,2M KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> x H <sub>2</sub> O; pH7,4
Phosphatpuffer	5mM Phosphatpuffer pH 2,3; 0,5µg/ml Aprotinin; 0,5µg/ml Pepstatin; 0,5µg/ml Leupeptin; 1mM EDTA
DNPH-Lösung	0,2% 2,4-dinitrophenylhydrazin in 2N HCl
Tris-HCl-Puffer	1M Tris HCl-Puffer; pH 6,8
Transferpuffer	24mM Tris; 193mM Glycin; 20mM Methanol; 0,1% SDS; pH 8,3
DGLP (2x sample buffer)	0,09M Tris pH 6,8; 20% Glycerin; 2% SDS; 0,02% Bromphenolblau; 10% Mercaptoethanol; 0,1M DTT
TBS	140mM NaCl; 10mM Tris-HCl pH 7,5
TTBS	TBS, 0,05% Tween-20
Guanidin-Phosphat-Puffer	6mM Guanidin-HCl; 20mM Kaliumphosphat; pH 2,3
EtOH/EtAc	100% Ethanol/Ethylacetat-Lösung (1:1)
20% TCA	20% Trichloressigsäure
10% TCA	10% Trichloressigsäure
TAE	0,04M Tris-Acetat, 0,001M EDTA
Squishing buffer	10mM Tris-Cl (pH 8,2), 1mM EDTA, 25mM NaCl und 10mg/ml ProteinaseK
Extraktionspuffer (Stock)	20mM HEPES (pH 7,5); 8,3ml KCl (100mM); 5% Glycerol; 10mM EDTA; 0,1% Triton X-100; 20mM β-Glycerophosphat; 0,1mM Na <sub>3</sub> VO <sub>4</sub> pH 10-12
Injektionspuffer (10x)	5mM KCl; 0,1mM Na-Phosphatpuffer (pH 6,8)
Apfelsaftagarplatten	1,75% Agar; 25% Apfelsaft; 2,5% Zucker; 1% Nipagin in Ethanol
Extraktionspuffer (frisch)	Extraktionspuffer (stock); 0,5mM PMSF (in Isopropanol); 20µg/ml Aprotinin; 1mM DTT; 5µg/ml Leupeptin; 5µg/ml Pepstatin (in DMSO)
10x PBS	1l 10xPBS: 3,21g NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> x2H <sub>2</sub> O; 20,7g Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> x7H <sub>2</sub> O; 90g NaCl
4% PFA	4% Paraformaldehyd in PBS (0,1% TritonX)
PBT (0,5%)	1x PBS; 0,5% TritonX
PBT (0,1%)	1x PBS; 0,1% TritonX
Phosphatpuffer (K)	67mM Phosphatpuffer pH 7.0
Homogenisierungspuffer (K)	67mM Phosphatpuffer pH 7.0; 0,1% TritonX
Elektrophoresepuffer	1,5% Tris, 7,2% Glycin, 0,5% SDS

Tabelle 3.7. Verwendete Puffer und Lösungen.

#### 3.1.4.3. Aufzuchtmedien für Bakterien

LB-Medium: 10 g/l Trypton; 5 g/l Hefeextrakt; 10 g/l NaCl; 3 ml/l 1N NaOH

LBamp-Medium: 50µg/ml Ampicillin zu autoklaviertem LB-Medium

## 3.2. Methoden

### 3.2.1. Histologische Methoden

Semi- und Ultradünnschnitte wurden freundlicherweise durch Ursula Roth angefertigt.

#### 3.2.1.1 Toluidinblau-Färbungen an Semidünnschnitten

- Rüssel in PPSö (Phosphatpuffer nach Sörensen) pH 7,4 auf Eis entfernen
- in 5% Glutaraldehyd ÜN bei 4°C fixieren
- 3 x in PPSö pH 7,4 waschen
- 2 Stunden in 1% Osmiumtetraoxyd auf Schüttler bei 4°C kontrastieren
- 3 x in PPSö pH 7,4 waschen
- über steigende Alkoholreihe (50%, 70%, 80%, 95%, 3x100% EtOH je 10 Min.) entwässern
- 10 Min. in Propylenoxid waschen und in Durcupan einbetten
- für ca. 12 Std. bei 60°C aushärten
- 2 µm Semidünnschnitte anfertigen
- auf einer Wärmplatte bei 60°C trocknen
- mit filtrierter Toluidinblau-Färbelösung überschichten
- 1 bis 2 Min. auf einer Wärmeplatte bei 60°C färben
- 2 x mit ddH<sub>2</sub>O waschen
- mit DPX eindecken (DPX mountant for histology; Firma Fluka)

#### 3.2.1.2. Ultradünnschnitte

Präparation und Fixierung wie bei Semidünnschnitten. Von den Präparaten wurden mit einem Ultra-Cut ca. 50-100 nm dicke Schnitte angefertigt. Diese wurden auf Grids aufgezogen und in 2% Uranylacetat in destilliertem Wasser und Bleicitrat nach REYNOLDS kontrastiert.

Die Untersuchung der Präparate wurde an einem *Zeiss EM 10 C/VR* Elektronenmikroskop bei 80 kV durchgeführt.

### 3.2.2. Molekulare Methoden (Nukleinsäuren)

#### 3.2.2.1. Allgemeines

Nachfolgend aufgeführte Methoden wurden nach laborüblichen Standardmethoden (Sambrook et al., 1989) durchgeführt. Angaben für die hier erwähnten Puffer oder Lösungen siehe 3.1.4.

#### *PolymeraseChainReaction (PCR)*

##### Reaktionsansatz:

2,5µl MgCl (25mM)  
 5µl 10x Reaktionspuffer  
 1µl dNTPs (10mM)  
 je 1µl reverse/forward Primer (100 pMol)  
 xµl template  
 1µl Taq Polymerase  
 auf 50µl mit H<sub>2</sub>O<sup>DEPC</sup>

##### Reaktion:

94°C	5 Min	} 35 Zyklen
94°C	1 Min.	
xx°C	1 Min.	
72°C	x Min.	
72°C	10 Min.	
4°C	Pause	

Die genauen Reaktionsbedingungen wurden für jedes Primerpaar, z.B. durch Austesten mit Hilfe eines Temperaturgradienten oder in silico mit Hilfe von Primer Premiere 5.0, optimiert.

#### *Elektrophoretische Auftrennung und Aufreinigung von DNA-Fragmenten*

DNA wurde in 0,8-2,0% TAE-Agarosegelen (mit 1µl EtBr/30ml) bei 20-130V aufgetrennt und unter UV Licht dokumentiert.

Die benötigten Banden wurden ausgeschnitten und mit dem „QiaQuick Gel Extraction Kit“ extrahiert.

#### *Päparation von Fliegen DNA*

DNA wurde aus einzelnen Fliegen nach dem Protokoll von Gloor *et al.* (1993) präpariert.

Eine Fliege wurde mit Hilfe einer Pipettenspitze in einem Eppendorfgefäß zermalmt. Danach wurde der sich in dieser Spitze befindliche Squishing Buffer, 50µl, dazugegeben, 20 Minuten bei 37° C inkubiert und die Reaktion durch Erhitzen auf 95°C für zwei Minuten gestoppt.

### **3.2.2.2. Ligation und Transformation**

#### *Ligation*

Reaktionsansatz :

- 50ng Vektor
- dreifache Molare Menge an Insert
- 1µl T4 Ligase (3U/µl)
- 2µl 10x Ligation Buffer
- auf 20µl mit ddH<sub>2</sub>O

Der Ansatz wurde 1h bei Raumtemperatur inkubiert.

#### *Transformation*

Für Transformationen wurden immer *E. coli* XL1-Blue-Zellen (Stratagene) verwendet.

Hitzeschocktransformationen wurden wie in Ausubel *et al.* (1996), Unit 1.8.2 durchgeführt. Der eigentliche Hitzeschock erfolgte bei 42°C für 45 Sekunden.

Für Elektrotransformationen wurden in der DNA-Präparation eventuell vorhandene Salze vor der Transformation durch Fällung entfernt. Die Transformationen wurden mit dem Gerät *Elektroporator 1000* (Stratagene) nach Vorgaben des Herstellers durchgeführt und erfolgten bei 2400V.

Letztendlich wurden die Zellen auf LB<sub>amp</sub> Platten (z.T. mit X-Gal, IPTG) ausplattiert und bei 37°C über Nacht angezogen.

#### *Plasmid-DNA*

Die Aufreinigung der Plasmid-DNA erfolgte nach der so genannten Lysozym-Methode (Holmes *et al.*, 1981) mit Hilfe von STET Puffer und Lysozym. Nach Waschung mit 70% Ethanol und anschließender Trocknung wurde das Pellet in 50µl RNase-haltigem Wasser gelöst. Um größere Mengen an DNA zu erhalten, wurde mit dem Plasmid Midiprep Kit von Qiagen gearbeitet.

*Restriktionsverdau*

Reaktionsansatz für Testverdau:

5µl DNA  
 1µl Enzym 1 (10U/µl) (+ 1µl Enzym 2 bei Doppelverdau)  
 2µl 10x Puffer  
 auf 20µl mit ddH<sub>2</sub>O  
 1 Stunde bei 37°C inkubieren

Reaktionsansatz für Präparativen Verdau:

10µl DNA  
 4µl Enzym 1 (10U/µl) (+ 4µl Enzym 2 bei Doppelverdau)  
 5µl 10x Puffer  
 auf 50 µl mit ddH<sub>2</sub>O  
 3 Stunden bei 37°C inkubieren

Teilweise wurde die linearisierte DNA noch dephosphoryliert, d.h. mit Calf Intestine Phosphatase (CIP) behandelt, um eine Religation zu verhindern.

**3.2.2.3. Sequenzierung**

Reaktionsansatz:

Big Dye V2.0	2µl
Primer (10µM)	1 µl
5x Seq-Buffer	3µl
Plasmid	50-100µg
H <sub>2</sub> O	ad 20µl

PCR-Programm: (Biometra, T3-Thermocycler)

94°C	pause
96°C	10 Sec.
60°C	5 Sec. (T7: 55 °C)
60°C	4 Min.
4°C	Pause

*Fällung*

Nach der PCR-Reaktion wurden die Proben folgendermaßen gefällt: Nach Zugabe von 80µl H<sub>2</sub>O, 10µl 3M NaAc pH4,8 und 250µl EtOH (100%) wurde 15 Min. bei 13000g zentrifugiert, mit 70% EtOH (RT) gewaschen und das Pellet in 20µl H<sub>2</sub>O aufgenommen.

*Gelelektrophoretische Auftrennung*

Die elektrophoretische Auftrennung der Sequenzierprodukte erfolgte, freundlicherweise durch Andreas Trindl, mittels des Kapillarsequenzierers der Firma ABI am Institut für Biologie I (Prof. Dr. Heinze).

**3.2.2.4. RNA***Isolierung*

Fliegen wurden in flüssigen Stickstoff abgesammelt. Die Köpfe wurden durch Vortexen von den Körpern getrennt und mit einem Sieb von den Körpern separiert. 400 Köpfe (für Microarrays) oder 50 Köpfe (für Lightcycler-PCR) wurden in 1ml Trifast (PeqLab) homogenisiert und bei 12.000 rpm 10 Min. bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde mit 200µl Chloroform versetzt, gevortext und abermals zentrifugiert (15 Min.). Die obere Phase wurde mit 200µl Isopropanol vermischt, bei -20°C 10 Min. inkubiert und zum dritten Mal zentrifugiert. Die nun pelletierte RNA wurde mit 75% Ethanol gewaschen und in 50µl

H<sub>2</sub>O<sup>DEPC</sup> gelöst, bevor verbliebene DNA durch einen 60-minütigen DNase-Verdau bei 37°C entfernt wurde. Anschließend wurden die DNase und beigefügte Salze durch erneute Phenolisierung der RNA entfernt. Dazu wurde die RNA mit 150µl H<sub>2</sub>O<sup>DEPC</sup>, 200µl Phenol, 200µl Chloroform und 22µl NaAc (3M) versetzt, 10 Minuten gemischt und erneut bei 12.000rpm 10 Min. bei 4°C zentrifugiert. Zur oberen klaren Phase wurde erneut Chloroform gegeben und erneut zentrifugiert. Anschließend wurde die RNA mit 200µl Isopropanol gefällt, mit 75% Ethanol gewaschen und in 10µl (Microarrays) bzw. 50µl (Lightcycler) H<sub>2</sub>O<sup>DEPC</sup> gelöst.

#### *Qualitätsbestimmung der RNA*

Menge und Sauberkeit der RNA wurde durch spektrophotometrische Messung bei 260 und 280nm ermittelt. Die RNA wurde nur bei einer Ratio ( $A_{260/280}$ ) zwischen 1,8 und 2,0 weiterverwendet. Die Qualität und Quantität der RNA für die Microarrayversuche wurde von der Firma KFB mit Hilfe eines Agilent nochmals überprüft.

#### *Microarrayversuche*

Folgende Serviceleistungen wurden von der Firma KFB (Kompetenzzentrum für Fluoreszente Bioanalytik) durchgeführt:

- Hybridisierung und Synthese der biotinylierten cRNA
- Hybridisierung der Arrays
- Datenanalyse der Einzelhybridisierung
- vergleichende Datenanalyse

#### *Reverse Transkription*

Die reverse Transkription wurde nach Invitrogen Standard Protokoll (SuperscriptII) durchgeführt, mit der Abänderung, dass auf eine DTT Behandlung verzichtet wurde.

#### *Quantifizierung der RNA*

Die Real-Time-PCR wurde mit dem LightCycler System der Firma Roche durchgeführt:

#### Reaktionsansatz:

10µl Qiagen Sybr Green (enthält u.a. Polymerase, PCR-Puffer und SYBR Green)  
 1µl reverse Primer (100 pMol)  
 1µl forward Primer (100 pMol)  
 2µl cDNA aus einer 1:10 Verdünnung des RT-PCR Ansatzes.  
 auf 20µl mit H<sub>2</sub>O<sup>DEPC</sup>

#### Reaktion:

Aktivierung:	95°C	15 Min.	
	95°C	15 Sek.	} 40 Zyklen
	55°C	30 Sek.	
	72°C	20 Sek.	
Schmelzkurve: 95°C auf 55°C			

Die Schmelzkurven zeigten für keines der verwendeten Primerpaare Anzeichen einer unspezifischen Amplifikation oder von Primerdimeren.



Als Hauskeeping-Gene wurden *rp49* und *n-synaptobrevin* verwendet (Claridge-Chang *et al.*, 2001). Da zwischen *n-Synaptobrevin* und *rp49* kein Unterschied besteht wurden in der vorliegenden Arbeit nur mit *rp49* normalisierte Daten gezeigt.

Die Berechnung erfolgte mit der  $\Delta\Delta CT$  Methode (Qiagen, 2004) der relativen Quantifizierung. Der CT-Wert (Threshold Cycle = "Schwellenwert-Zyklus") beschreibt den Zyklus, an dem die Fluoreszenz erstmalig signifikant über die Hintergrund-Fluoreszenz ansteigt.

Zunächst wurde der  $\Delta CT$  Wert bestimmt:

$\Delta CT_1$  (Probe1) = CT Ziel Gen – CT Housekeeping Gen

$\Delta CT_2$  (Probe2) = CT Ziel Gen – CT Housekeeping Gen

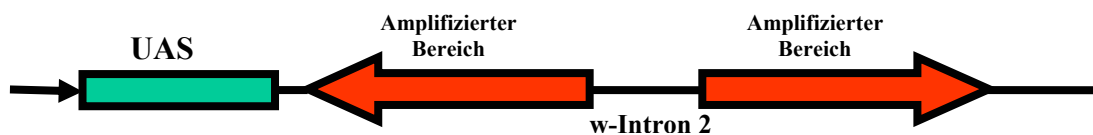
Dann wurde der Unterschied zwischen den beiden Proben bestimmt, der  $\Delta\Delta CT$ :

$\Delta\Delta CT = \Delta CT_1 - \Delta CT_2$

Nach der Formel  $2^{-\Delta\Delta CT}$  wurde das Verhältnis der in den Proben vorhandenen RNA-Mengen berechnet.

### 3.2.2.5. RNAi Konstrukte

Die Klonierung der RNAi-Konstrukte erfolgte nach der Methode von Lee und Carthew (Lee and Carthew, 2003). Aus der Sequenz des *sniffer*-Gens und des *CG18522*-Gens, welche ausgeschaltet werden sollten, wurde je ein ca. 400bp großer Bereich so ausgewählt, dass er keine auch in anderen Genen vorkommenden Sequenzen beinhaltet (siehe Anhang Abbildung A.1 für *sni*).



**Abbildung 3.1:** Klonierungsstrategie für den pWIZ Vektor, Orientierung der DNA-Bereiche für *CG18522* und *sniffer*.

Um diese Stücke zu generieren wurden Primer entworfen, die passende Schnittstellen an den Enden besaßen. Mit diesen Primern wurde mit Hilfe der PCR aus cDNA (*CG18522*) oder *w<sup>1118</sup>*-genomischer DNA (*sniffer*) der zu klonierende DNA-Bereich amplifiziert. Dieser wurde in den pGEM-T Easy Vektor subkloniert und mit den passenden Restriktionsenzymen verdaut. Parallel dazu wurde der pWIZ (Lee and Carthew, 2003) Vektor mit Restriktionsenzymen so geschnitten, dass zunächst das auf Abbildung 3.1 rechte cDNA Stück einligiert werden konnte. Nach erneutem Schneiden wurde das gleiche Stück auf der linken Seite revers eingebaut (Abbildung 3.1).

### 3.2.2.6. UAS-Konstrukte

Die *CG18522* cDNA wurde mit den Restriktionsenzymen EcoRI und XhoI aus dem cDNA-Vektor pOT2 ausgeschnitten. Dabei wird die cDNA in ein 1,6kb EcoRI/XhoI Fragment und ein 1,5kb EcoRI/EcoRI-Fragment zerschnitten. In zwei Schritten wurde zuerst das 1,6kb- und anschließend das 1,5kb-Fragment in pUAS<sub>1</sub> kloniert.

Die MtnA und GstE7-cDNAs wurden jeweils mit XhoI und EcoRI aus ihren pOT2-Vektoren ausgeschnitten und mit den gleichen Enzymen in pUAS<sub>1</sub> kloniert.

Durch Sequenzierung wurde sichergestellt, dass die kompletten cDNAs in korrekter Orientierung kloniert wurden.

### 3.2.2.7. *Deletionskartierung*

Die beiden homozygot letalen Allele  $sni^2$  und  $sni^3$  wurden über das P-Element  $sni^1$  gekreuzt. Aus den transheterozygoten Weibchen  $sni^2/sni^1$  ( $sni^3/sni^1$ ) wurde DNA isoliert. Dadurch konnte durch PCR unter Verwendung des Primerpaars *des1* (P3) und *sni*-RT AS (P6) nur das jeweilige deletierte Allel amplifiziert werden. Dieses wurde nach gelelektrophoretischer Auftrennung und Gelextraktion in pGEM-T Easy kloniert und dort mit Hilfe des Primers T7 sequenziert.

### 3.2.3. Keimbahntransformation

#### 3.2.3.1. *Injektion*

DNA aus einer Midi Präparation wurde mit Wasser und Injektionspuffer auf eine Konzentration von 300-400ng/μl verdünnt.

Injiziert wurde in ca. 30-60 Minuten alte Embryonen (syncytiales Stadium) aus der folgenden Kreuzung, die bezüglich der Transposase heterozygot waren:

$$w^{1118} \text{ (~ 50 Jungfrauen)} \quad \times \quad yw; \Delta 2-3, ki \text{ (~ 30 Männchen)}$$

Um das Absammeln der Embryonen zu erleichtern, wurden die Fliegen auf Apfelagarplatten gehalten. Die Eier wurden per Hand dechorionisiert, getrocknet und mit speziellem Öl überschichtet. Die Injektion der DNA in das Polplasma erfolgte mit Hilfe von Injektionskapillaren (Eppendorf), der erforderliche Druck wurde mit Hilfe einer Stickstoffflasche mit Druckminderer erzeugt (~ 1 bar). Die weitere Entwicklung der Eier erfolgte bei 18°C in normalem Fliegenaufzuchtmedium.

#### 3.2.3.2. *Selektion der transformierten Fliegen*

Die Larven bzw. Fliegen, die die Mikroinjektion überlebt hatten, wurden anschließend gegen  $w^{1118}$ -Fliegen rückgekreuzt. Die Nachkommen dieser Fliegen wurden auf gelbe, rote oder orange Augen (mini-*white* als Marker der P-Elemente) untersucht.

#### 3.2.3.3. *Bestimmung des Insertionschromosoms*

Fliegen mit gefärbten Augen, die keine Transposase enthielten (nicht *ki* = *kinked*) wurden mit Fliegen des Doppelbalancerstammes *CyO/Sco; TM3/D3* gekreuzt. Die daraus resultierenden Nachkommen mit farbigen Augen und der Balancerkombination *CyO* und *TM3* wurden erneut mit dem Doppelbalancerstamm gekreuzt. Wenn alle Nachkommen dieser Kreuzung mit der Balancerkombination *CyO/Sco; TM3* oder *D3* weißäugig waren, konnte davon ausgegangen werden, dass sich das P-Element auf dem zweiten Chromosom befindet, wenn alle Nachkommen mit der Balancerkombination *CyO* oder *Sco; TM3/D3* weißäugig waren, wurde davon ausgegangen, dass das P-Element sich auf dem dritten Chromosom befindet. Wenn alle

Nachkommen mit der Balancerkombination *CyO/Sco*; *TM3/D3* weißäugig, die beiden soeben besprochenen Kombinationen aber rotäugig waren, wurde angenommen, dass sich sowohl auf dem zweiten, als auch auf dem dritten Chromosom ein P-Element befindet.

#### **3.2.3.4. Etablierung stabiler Linien**

Nachdem das Insertionschromosom ermittelt worden war, wurden mit den Balancern *CyO* und/oder *TM3* stabile Linien erzeugt. Durch Überprüfung der folgenden Generationen konnte festgestellt werden, ob die einzelnen Insertionen homozygot lebensfähig waren (Verlust der Balancerchromosomen in einzelnen/allen Fliegen, wenn homozygot lebensfähig). Um ungewollte Effekte durch den Insertionsort zu vermeiden, wurden vorwiegend homozygot lebensfähige Linien ohne deutlich sichtbare Phänotypen für die weiteren Versuche verwendet.

### **3.2.4. Molekulare Methoden (Proteine)**

#### **3.2.4.1. Spektrophotometrische Messung des Carbonylgehalts**

Die Ermittlung des Carbonylgehalts erfolgte nach einem Protokoll von Reznick und Kollegen (Reznick *et al.*, 1994), das für diese Arbeit für *Drosophila* verändert wurde:

##### *Isolierung löslicher Proteine und DNPH-Markierung*

200 Fliegen wurden abgesammelt und bei  $-80^{\circ}\text{C}$  eingefroren. Anschließend wurden die Fliegen unter Zugabe von 1ml Phosphatpuffer in einem Glashomogenisator zermahlen, bis nur noch Cuticularesten zu sehen waren. Die Proben wurden bei 11000g drei Minuten lang zentrifugiert und je 400 $\mu\text{l}$  Überstand in zwei 1,5ml-Eppendorf-Cups überführt. Zum einen Cup wurden 400 $\mu\text{l}$  2M HCl (Kontrolle), zum anderen 400 $\mu\text{l}$  DNPH-Lösung gegeben und beide eine Stunde lang bei RT im Dunklen inkubiert. Anschließend wurden zu beiden Proben je 800 $\mu\text{l}$  TCA (20%) gegeben und nach kurzem Vortexen bei 11000g drei Minuten lang zentrifugiert. Das Pellet wurde mit 1ml TCA (10%) gewaschen, wobei es unter Verwendung einer Glaspipette, die unter der Bunsenbrennerflamme geschlossen worden war, aufgewirbelt wurde. Nach erneuter Zentrifugation (drei Minuten, 11000g) wurde das Pellet drei mal je 10 Minuten mit 1 ml EtOH/EtAc (1:1) gewaschen, wobei immer wieder heftig gevortext wurde (jedes Mal drei Minuten bei 11000g zentrifugieren). Anschließend wurde das Pellet in 1ml Guanidin-Phosphat-Puffer unter einstündigem Schütteln bei  $37^{\circ}\text{C}$  gelöst. Unlösliche Bestandteile wurden durch einen Zentrifugationsschritt entfernt (eine Minute, 11000g).

##### *Extinktionsmessung*

Der Extinktionsunterschied zwischen Probe und Kontrolle wurde in Quarzküvetten der Firma Hellma (Kat.Nr. 105202) in einem *Ultraspec 3000 Spectrometer* (Firma Pharmacia Biotec) bei einer Wellenlänge von 366nm gemessen.

##### *Proteinbestimmung nach Bradford*

In den Kontrollproben wurde außerdem die Proteinmenge nach Bradford bestimmt (Bradford, 1976).

*Berechnung der Carbonyl-Konzentration*

Der molare Extinktionskoeffizient von DNPH kann dazu verwendet werden, die Carbonyl-Konzentration zu bestimmen:

$$\varepsilon = 22000/M = 22000/10^6 \text{ nmol/ml}$$

$$C = \frac{E_{366}(\text{Probe}) - E_{366}(\text{Kontrolle})}{22000 \text{ ml} \times \text{nmol}^{-1}} \times \frac{10^6}{C_{\text{Protein}}}$$

c: Carbonylkonzentration (nmol/mg)

$E_{366}$ : Extinktion bei 366nm

$C_{\text{Protein}}$ : Proteinkonzentration

**3.2.4.2. Carbonylwesternblot**

Die Carbonylwesternblots wurden nach dem Protokoll von Levine und Kollegen (Levine *et al.*, 1994) durchgeführt, das für diese Arbeit abgewandelt wurde.

*Isolierung löslicher Proteine*

Die Proteine wurden wie in 3.2.2.1.A beschrieben isoliert und mit DNPH markiert. Im Unterschied dazu wurden sie jedoch nach den Waschschritten nicht in Guanidin-Phosphat-Puffer, sondern in Tris-Puffer gelöst.

*SDS-Polyacrylamidgel*

	Laufgel (12,5%)	Sammelgel (5%)
40% Acrylamid	3,15ml	0,62ml
2% Bis-Acrylamid	0,5ml	0,33ml
1,5M Tris-HCl, pH 8,8	2,5ml	
1,0M Tris-HCl, pH 6,8		0,63ml
MQ-H <sub>2</sub> O	3,7ml	3,35ml
10% (w/v) SDS	100µl	50µl
10% (w/v) APS	50µl	25µl
TEMED	5µl	5µl

**Tabelle 3.8. Zusammensetzung des SDS-Polyacrylamidgels.**

### *SDS-Polyacrylamidgelelektrophorese*

Die Extrakte wurden mit je 10µl DGLP versehen, 3 Minuten aufgekocht, kurz zentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Die SDS-PAGE erfolgte bei 200V etwa eine Stunde unter Verwendung von 1x Laufpuffer.

### *Westernblot*

Die Proteine wurden per Wetblot auf eine PVDF-Membran (Roth) übertragen, die zuvor 15 Sekunden in Methanol und 5 Minuten in Transferpuffer eingeweicht worden war.

Aufbau des Blots:

- Minus-Platte
- 1 Lage Whatman-Papier (kurz in Transferpuffer getaucht)
- Gel
- PVDF-Membran (kurz in Transferpuffer getaucht)
- 1 Lage Whatman-Papier (kurz in Transferpuffer getaucht)
- Plus-Platte

Es wurde eine Stunde in einem Tank mit Transferpuffer bei 4°C und 1000 mA geblottet.

### *Immunfärbung*

Die Immunfärbung wurde nach einem Protokoll aus der Anleitung des ECL-Kits (Amersham Pharmacia Biotech) durchgeführt (ECL Western blotting analysis system, Anleitung S. 14ff). Abweichend davon wurde die Membran über Nacht mit dem ersten Antikörper ( $\alpha$ -DNPH) inkubiert. Zum Blocken der Membran wurde 5% Magermilch in TTBS verwendet. Als zweiter Antikörper wurde ein Anti-Kaninchen-HRP-Antikörper verwendet.

### *Detektion des Signals*

Das Signal wurde mit dem ECL-Kit von Amersham nach der beiliegenden Anleitung detektiert (ECL Western blotting analysis system, Anleitung S. 14ff)

#### **3.2.4.3. *Anti-4-HNE-Slotblot***

##### *Isolierung löslicher Proteine*

Für die Isolierung von Proteinen wurden in etwa 100 Köpfe verwendet. Diese wurden mit 500µl Extraktionspuffer versehen und ca. 20 Sekunden homogenisiert (Bio-Vortexer der Firma Biospec-products) und anschließend 3 Minuten bei 11000g zentrifugiert. Der Überstand wurde in ein neues Eppendorf-Cup überführt.

##### *Slotblot*

Die Proteine wurden auf eine PVDF-Membran (Roth) geblottet. Diese wurde vor dem Blotten 15 Sekunden in Methanol getaucht und 5 Minuten in 20% Methanol/ 80% TBS eingeweicht und anschließend in die Apparatur gelegt. Je 100µl (= 10µg Protein) wurden in die einzelnen Slots pipettiert. Nach einer Einwirkungszeit von 20 Minuten wurden die Proben mit einer Wasserstrahlpumpe auf die Membran gesaugt.

#### *Detektion von proteingebundenen 4-HNE*

Die Membran wurde 2 Stunden mit Odyssey®Blocking Puffer (Firma Li-Cor® Biosciences) blockiert. Sie wurde mit dem Anti-4-HNE- und UC82-Antikörpern über Nacht bei 4°C inkubiert und dann 3x mit TBST gewaschen. Anschließend wurde die Membran mit einem Anti-Maus-Antikörper 2 Stunden lang inkubiert und 3x mit TBS gewaschen. Das Signal wurde gemäß Anleitung mit dem Odyssey™ Infrared Imaging System (Firma Li-Cor® Biosciences) detektiert und mit dem dazugehörigen Computerprogramm quantifiziert. Die Anti-4-HNE-Menge wurde mit Hilfe der UC82-Antigenmenge normalisiert.

#### **3.2.4.4. Antikörperfärbungen an Wholemounds**

Die Antikörperfärbungen an Wholemounds wurden freundlicherweise durch Corinna Wülbeck durchgeführt.

Dazu wurden Fliegen 2 Stunden in 4% PFA fixiert und anschließend 3x 10 Minuten mit PBS gewaschen. Anschließend wurden die Gehirne in PBS herauspräpariert, 3x 5 Minuten in PBT (0,5%) gewaschen und über Nacht bei 4°C in 10% normalem Ziegenserum blockiert. Die Gehirne wurden 24 Stunden bei 4°C mit den ersten Antikörpern inkubiert und anschließend 5x 15 Minuten mit PBT (0,5%) gewaschen. (Der Anti-Sniffer-Antikörper war zuvor auf Gehirnen von *sni*<sup>1</sup>-Fliegen 24 Stunden präabsorbiert worden). Die Gehirne wurden erneut über Nacht bei 4°C mit den zweiten Antikörpern inkubiert. Am Ende wurde 5x 15 Minuten in PBT (0,5%) gewaschen und die Präparate mit Vektashield eingedeckelt.

#### **3.2.4.5. Katalaseaktivitätsmessung**

Je 5 Fliegen wurden in je 500µl Homogenisierungspuffer (K) homogenisiert. Anschließend wurde zuerst 3 Minuten bei 3000g und anschließend 10 Minuten bei 16000g zentrifugiert, wobei jeweils der Überstand weiterverwendet wurde. 5µl Probe wurden mit 995µl 12,5mM H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Phosphatpuffer (K) gegeben und die Extinktion bei 240nm 3 Minuten lang alle 15 Sekunden gemessen.

Die Katalaseaktivität lässt sich nun über folgende Formel ausrechnen:

$$\text{Aktivität (mMol/mg Prot/min)} = (dA/(\varepsilon * S_D))/c_{\text{Prot}}$$

$$dA = \text{Extinktionsänderung (min}^{-1}\text{)}$$

$$\varepsilon \text{ (Extinktionskoeffizient)} = 0,043 \text{ mMol}^{-1}\text{cm}^{-1}\text{ml}^{-1}$$

$$S_D \text{ (Schichtdicke Küvette)} = 1 \text{ cm}$$

$$c_{\text{Prot}} = \text{Protein-Konzentration (mg/ml)}$$

### **3.2.5. Versuche zur Notwendigkeit des *sniffer*-Gens für die Entwicklung**

#### **3.2.5.1. Doppelrettungsversuche zu *sni*<sup>2</sup>**

Durch *actin-gal4*-getriebene Überexpression von verschiedenen UAS-Konstrukten sollte die Letalität des Allels *sni*<sup>2</sup> (*sni*<sup>1</sup>*jl22*) gerettet werden. Dazu wurden mit je 5 Männchen und 5 Jungfrauen folgende Kreuzungen durchgeführt; die dazu benötigten Stämme wurden zuvor generiert:

*sni<sup>1</sup>jl22/FM6; UAS-Trxr-1B*                      x                      *UAS-Trxr-1A/CyO; actin-gal4/TM3*

*sni<sup>1</sup>jl22/FM6; UAS-sni*                                      x                      *UAS-Trxr-1A/CyO; actin-gal4/TM3*

*sni<sup>1</sup>jl22/FM6; UAS-Trxr-1B*                      x                      *UAS-sni; actin-gal4/TM3*

Anschließend wurden die Männchen der F1-Generation nach Genotypen sortiert und ausgezählt.

### 3.2.5.2. Versuche zur Letalität des *sni*-RNAi Konstrukts im *sni<sup>1</sup>*-Hintergrund

*Actin-gal4*-getriebene Überexpression des stärksten *sni*-RNAi-Konstrukts wurde dazu benutzt, die Notwendigkeit des sniffer-Gens für die Entwicklung zu untersuchen. Dazu wurde eine Linie erzeugt, die das RNAi-Konstrukt *UAS-IR-sni(I.1)* stabil im *sni<sup>1</sup>*-Hintergrund enthält. Mit 5 Jungfrauen und 5 Männchen wurde anschließend folgende Kreuzung durchgeführt und die Männchen der F1-Generation nach Genotypen sortiert und ausgezählt.

*sni<sup>1</sup>/sni<sup>1</sup>; UAS-IR-sni(I.1)*                                      x                      *Treiber-gal4/TM6B oder TM3*

Anschließend wurde das Verhältnis zwischen *sni<sup>1</sup>/Y; UAS-IR-sni(I.1)/Balancer* und *sni<sup>1</sup>/Y; UAS-IR-sni(I.1)/Treiber* –Fliegen ermittelt.

## 3.2.6. Versuche zu negativer Geotaxis, Sauerstoffstress und Lebenserwartung

### 3.2.6.1. Negativer Geotaxis Test

Je 25 Fliegen pro Glas wurden 14 Tage gealtert und anschließend einzeln in Plastik-Pipetten gegeben und auf den Boden geklopft. Es wurde die maximale Höhe ermittelt, auf die sie in 12 Sekunden geklettert waren. Es wurden mindestens 20 Fliegen pro Genotyp je dreimal untersucht.

### 3.2.6.2. Alterung der Fliegen

Fliegen wurden zu je 25 in Gläsern mit Drosophilamedium ohne Hefe gehalten. Jeweils montags, mittwochs und freitags wurden sie in frische Gläser überführt.

### 3.2.6.3. Sauerstoffstress

Je 25 drei Tage alte Fliegen wurden in Gläser mit Futterbrei ohne Hefe gegeben und ein Schaumstoffstopfen aufgesetzt. Anschließend wurden sie in einen Exsikkator gestellt, durch den mit geringer Durchflussgeschwindigkeit 99,5%iger Sauerstoff geleitet wurde. Die Fliegen wurden jeden Tag in frische Gläser ohne Hefe umgeschüttelt. Die Versuche wurden bei einem 12 Stunden Tag/Nacht-Rhythmus, 25°C und konstanter Luftfeuchtigkeit durchgeführt.

### 3.2.3. Computerprogramme

#### 3.2.3.1. Allgemeine Software

Die vorliegende Arbeit wurde mit MS-Word 2002 verfasst. Graphen und Tabellen im Anhang wurden mit MS-Excel 2002 erstellt. Mit Powerpoint 2002 wurden die biochemischen Pathways gezeichnet. Abbildung 4.10 wurde mit CorelDRAW11 erstellt. Die Auswertung und Bearbeitung von Sequenzen erfolgte mit dem Programm WINDOWS 32 EditSeq5.03. Primer wurden mit PrimerPremier 5.0 entworfen. Die Aufnahmen der Semidünnschnitte wurden mit KamConV2.05 am Zeiss Axiophot-Mikroskop erstellt. Konfokalaufnahmen wurden mit einem Zeiss LSM 510 Meta Konfokalmikroskop und der zugehörigen Steuerungssoftware LSM 510 3.2 aufgenommen. Konfokalaufnahmen wurden mit dem Zeiss LSM Image Browser V3,2,0,115 bearbeitet. Die endgültige Bearbeitung der Aufnahmen von Semidünnschnitten, Konfokal-aufnahmen und Westernblot-Bildern erfolgte mit Adobe Photoshop CS2. Detektion und Quantifizierung der Slotblots wurde mit dem Programm Odysse v1.2 durchgeführt.

#### 3.2.3.2. Auswertung der Microarrays

Die Bearbeitung der vom KFB erhaltenen Microarraydaten erfolgte mit den Programmen RMA-Express und dChip1-3. Zur Filterung der Proben wurde ein Variationskoeffizient benutzt, bei dem die Standardabweichung vom Durchschnitt der 8 Chips größer 0,05 sein musste. Dadurch konnten Gene weggefiltert werden, die in allen 8 Chips nahezu unverändert exprimiert waren. Außerdem wurde der „Present call“ der Daten auf  $> 10\%$  eingestellt. Dies stellt sicher, dass ein Gen in mindestens einem der 8 Chips detektiert wurde. Anschließend wurden die einzelnen Chips mit der Funktion „Compare Samples“ paarweise verglichen. Dabei wurden Gene weggefiltert, deren Expressionsunterschiede weniger als  $2^{0,6}$  ( $< 1,5$ fach) betrugen. Die dabei entstandenen Tabellen wurden mit MS-Access 2002 weiter miteinander verknüpft, um Art und Anzahl der Gene zu ermitteln, die z.B. nach einem Tag Sauerstoffstress und in der *sniffer*-Mutante in jungen und alten Fliegen hochreguliert sind. Die dabei entstandenen Einzeltabellen können am Lehrstuhl für Entwicklungsbiologie (Prof. Dr. Schneuwly) eingesehen werden.

Zur Erstellung der Tabellen im Anhang wurde das vom KFB zur Verfügung gestellte Excel-file, in dem vom KFB bereits paarweise Vergleiche der wichtigsten Chips durchgeführt worden waren, mit den von Landis und Kollegen (2004), Girardot und Kollegen (2004), De Gregorio und Kollegen (2001) und Irving und Kollegen (2001) veröffentlichten Tabellen verknüpft. Anschließend wurden alle Daten weggefiltert, die in allen Vergleichen keine Veränderung aufwiesen oder in allen 8 Microarrays nicht detektiert wurden. Da dabei jedoch keine statistischen Angaben berücksichtigt wurden, kann es zu Abweichungen im Vergleich zu den mit dChip gefilterten Datensätzen kommen.

Um die Ergebnisse dieser Arbeit besser mit anderen Arbeiten vergleichen zu können wurde für die Tabellen im Anhang ein Farbsystem verwendet. Schwach hoch- oder herunterregulierte Gene ( $\pm 1,4$ fach) wurden heller rot bzw. grün und nicht fett, die Werte der Gene die zwischen 1,5 und 2fach verändert sind in den gleichen Farben jedoch fett gedruckt dargestellt. Gene, die mindestens 2fach verändert sind wurden fett und mit leuchtendem rot oder grün markiert.



Anschließend wurden die Daten in Cluster eingeteilt und die Tabelle in die acht im Anhang gezeigten Teiltabellen getrennt. In der Spalte „Molekulare Funktion“ wurde die in der Flybase unter „molecular function“ angegebene Funktion (soweit dort angegeben) eingetragen. War dies nicht möglich, oder waren diese aussagekräftiger (z.B. bei *Pros26*: ‚protasome core complex‘ statt Endopeptidase), wurden Angaben aus der Flybase zur biologischen Funktion oder zu Proteindomänen in Klammern angegeben. Bei der Angabe der molekularen Funktion wurde, um die Datenmenge übersichtlicher zu gestalten, auf besonders vage Funktionsangaben verzichtet.

Daneben wurden die Tabellen nach biologischen Funktionen sortiert und gruppiert. Die entsprechenden Tabellen sind im Anhang angegeben.

### **3.2.3.3. Verwendete Internetdatenbanken**

Die Analyse über die Funktion von Genen erfolgte mit folgenden Datenbanken

- Flybase: [flybasehttp://flybase.bio.indiana.edu/](http://flybase.bio.indiana.edu/)
- Biochemical Pathways: <http://www.expasy.org/tools/pathways/> (auch als Poster: Biochemical Pathways, Roche, 3<sup>rd</sup>. edition)

Die *in-silico*-Analyse von *sniffer* wurde mit folgenden Datenbanken durchgeführt:

- LOCtree: <http://cubic.bioc.columbia.edu/services/loctree/out/3178045.html>
- SignalP: <http://www.cbs.dtu.dk/services/SignalP-2.0/>
- PredictNLS: <http://cubic.bioc.columbia.edu/predictNLS/>

---

## **4. Ergebnisse**

---

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Sauerstoff-Stress und Neurodegeneration

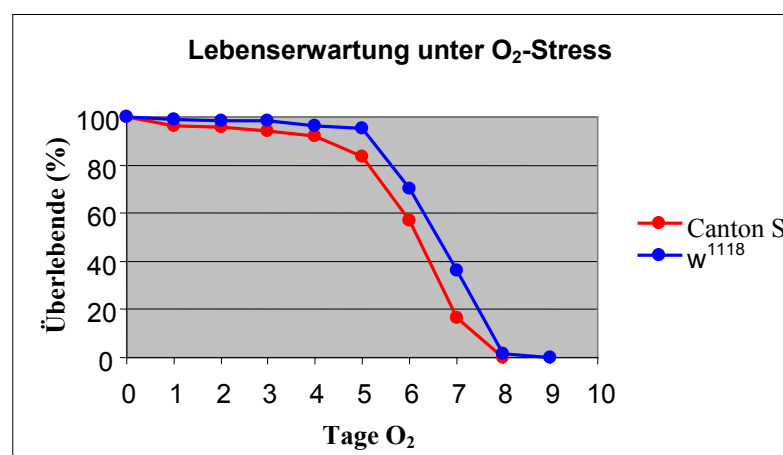
Immer mehr Untersuchungen gehen davon aus, dass oxidativer Stress eine große Rolle bei der Pathogenese zahlreicher neurodegenerativer Erkrankungen spielt. Trotz der wachsenden Anzahl von Studien, die einen Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und Neurodegeneration zeigen, ist bisher nur wenig über die genetischen Elemente, die gegen durch Oxidation verursachte Schäden schützen können, bekannt. Daher sollte in dieser Arbeit durch oxidativen Stress in *Drosophila melanogaster* Neurodegeneration verursacht werden, um anschließend genetische neuroprotektive, antioxidative Schutzsysteme identifizieren und ihre Wirkungsweise untersuchen zu können.

Oxidativer Stress in *Drosophila* kann durch verschiedene Agenzien hervorgerufen werden. Am weitesten verbreitet sind Untersuchungen, die die Insektizide Rotenon und Paraquat, bzw. Wasserstoffperoxid verwenden. Für Rotenon konnte das spezifische Absterben von dopaminergen Neuronen in *Drosophila* gezeigt werden (Coulom *et al.*, 2004). Paraquat führt in Säugetieren ebenfalls zur Degeneration dopaminergener Neuronen (Uversky, 2004), für *Drosophila* gibt es jedoch keine entsprechende Studie. Generelle Neurodegeneration wird nicht verursacht (persönl. Mitteilung Jose Botella-Munoz). Wasserstoffperoxid löst in *Drosophila* weder allgemeine Neurodegeneration, noch das Absterben dopaminergener Neuronen aus (Bayersdorfer, 2005). Daher wurde für diese Arbeit molekularer Sauerstoff zur Erzeugung von oxidativem Stress verwendet.

#### 4.1.1. Hyperoxie ist für Fliegen toxisch

##### 4.1.1.1. Sauerstoffstress führt zu einer Verkürzung der Lebenserwartung

Die Begasung von männlichen wildtypischen (CantonS oder  $w^{1118}$ ) Fliegen mit hohen  $O_2$ -Konzentrationen führt zu einer deutlichen Reduzierung der Lebenserwartung.



**Abbildung 4.11: Lebenserwartung von CantonS und  $w^{1118}$ -Männchen in einer 99,5%igen  $O_2$ -Atmosphäre.** Nach sieben Tagen sind bereits mehr als die Hälfte der Fliegen tot. Zwischen  $w^{1118}$  und CantonS-Fliegen ist kein deutlicher Unterschied in ihrem Sterbeverhalten zu beobachten.

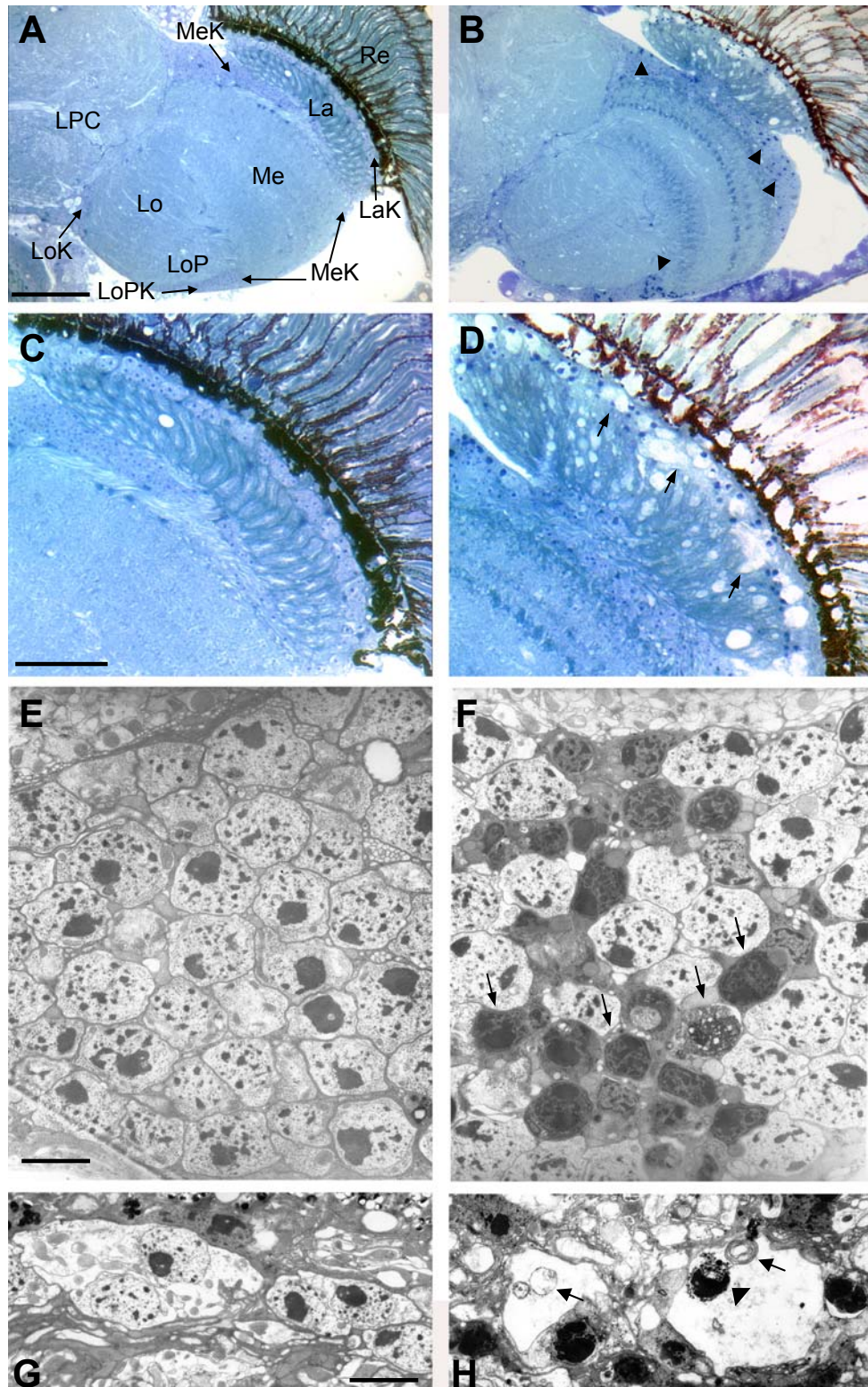
Wie in Abbildung 4.1 gezeigt, beginnen die Fliegen bei 25°C nach sechs Tagen zu sterben, nach sieben Tagen sind bereits mehr als die Hälfte tot. CantonS und *w<sup>1118</sup>*-Fliegen unterscheiden sich dabei kaum. Je höher die Sauerstoffkonzentration ist, desto kürzer wird die Lebenserwartung der Fliegen. Unter Normalbedingungen (20% Sauerstoff) leben Fliegen im Labor ungefähr 70 Tage, in einer 50% Sauerstoff-/50% Stickstoff-Atmosphäre jedoch nur noch 35 Tage (Miquel *et al.*, 1975). Durch die in dieser Arbeit benutzte Sauerstoffatmosphäre von 99,5% wird die Lebensspanne auf ca. 10% verkürzt.

#### **4.1.1.2. Hyperoxie führt zu Neurodegeneration**

Mit dieser Verkürzung der Lebensspanne geht eine deutliche Schädigung des Nervensystems einher. Wie in Abbildung 4.2 A und B zu erkennen ist, zeigen die meisten Fliegen nach vier Tagen noch keine Anzeichen von Neurodegeneration. Nach fünf Tagen beginnen einzelne Neuronen und Gliazellen zu sterben (nicht gezeigt). Diese Neurodegeneration weitet sich stark aus und führt zur Bildung von Vakuolen im Gehirn. In den meisten Fliegen scheinen dabei die Antennalloben (nicht gezeigt), die Lamina und die Retina besonders betroffen zu sein. In Abbildung 4.2 B und D ist ein Ausschnitt des Gehirns einer Fliege zu sehen, die sechs Tage mit Sauerstoff begast wurde. Im Laminakortex sind bereits nahezu alle Neuronen und Gliazellen abgestorben, in der Lamina befinden sich zahlreiche Vakuolen (Pfeile in D). Im Medullakortex sind etliche sterbende Zellen zu sehen (Pfeilspitzen in B). Nach sieben Tagen, also kurz vor dem Tod der Fliegen, sind beinahe alle Neuronen abgestorben und das Gehirn ist massiv vakuolisiert. Zu diesem Zeitpunkt sind die Fliegen dann auch nahezu bewegungsunfähig.

#### **4.1.1.3. Neuronen sterben durch Apoptose**

Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigen, dass es sich bei der beobachteten Neurodegeneration um Apoptose handelt. In Abbildung 4.2 E und F ist ein Zellcluster im Medullakortex gezeigt. Der beobachtete apoptotische Zelltod ist charakterisiert durch Fragmentation des Zellkerns, Zusammenschrumpfen des Zytoplasmas und Bildung von apoptotischen Körperchen (Abbildung 4.2 F Pfeile). Nach der Degeneration der Zellen des Laminakortex verbleiben Vakuolen, in denen noch Reste von Zellkernen (Abbildung 4.2 H Pfeilspitze) und Membranen (Abbildung 4.2 H Pfeile) zu erkennen sind.



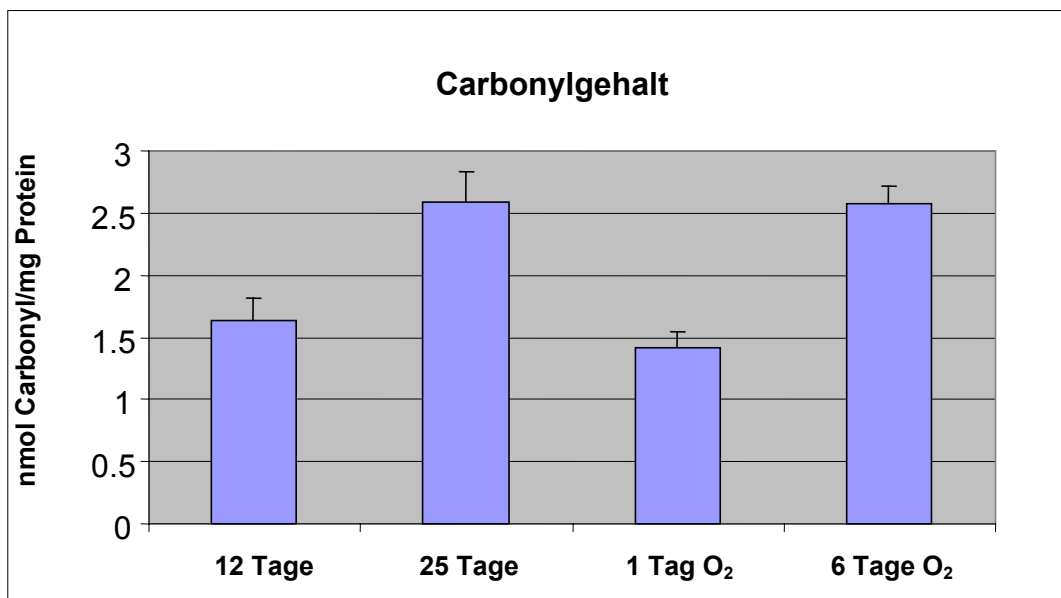
**Abbildung 4.2: Semi- und Ultradünnschnitte sauerstoffbegaster CantonS-Fliegen.** Nach vier Tagen Sauerstoffbegasung ist keine Neurodegeneration zu erkennen (A, C, E und G). Sechs Tage Sauerstoffbegasung führt zu massiver Neurodegeneration (B, D, F und H). In Lamina- und Medullakortex (Pfeilspitzen B) kommt es zu apoptotischem Zelltod. Dieser ist gekennzeichnet durch elektronendichte abgerundete Zellkörper (Pfeile F). Im Laminakortex sind die meisten Zellen abgestorben, apoptotische Körperchen (Pfeilspitze H) und Membranreste (Pfeile H) bleiben zurück. In Folge des Zelltodes kommt es zur Bildung von Vakuolen (Pfeile D). (Größenbalken: A: 50µm; C: 25µm; E, G: 2,5µm; Abkürzungen: LPC: Laterales Protocerebrum; Lo: Lobula, LoP: Lobulaplatte, Me: Medulla, La: Lamina, MeK: Medullakortex, LaK: Laminakortex, LoK: Lobulakortex, LoPK: Lobulaplattenkortex, Re: Retina).

#### 4.1.2. Messung von oxidativem Stress

Für den Nachweis von oxidativem Stress stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Proteinoxidation kann durch die spektrophotometrische Messung von Carbonylgruppen nach deren Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin ermittelt werden (Levine *et al.*, 1994). Lipidperoxidation wird durch sein Hauptabbauprodukt, das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyd 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE; Abbildung 4.4 B), nachgewiesen (Benedetti *et al.*, 1980). Die Aktivität der Superoxiddismutase und Katalase lässt auf die Menge gebildeter Superoxidradikale bzw. von Wasserstoffperoxid schließen (Perrin-Nadif *et al.*, 1990).

##### 4.1.2.1. Sauerstoffstress führt zu erhöhtem Carbonylgehalt

Etliche Studien weisen darauf hin, dass die Oxidation von Proteinen eine direkte Ursache für zelluläre Funktionsstörungen sein könnte, die sowohl im Alter als auch in neurodegenerativen Erkrankungen auftreten (Butterfield *et al.*, 1998; Stadtman 1992). Wie in Abbildung 4.3 zu sehen ist, weisen sauerstoffbegaste Fliegen einen deutlichen Anstieg des Carbonylgehalts auf.



**Abbildung 4.3:** Spektrophotometrische Messung des Carbonylgehalts in 12 und 25 Tage alten *w<sup>1118</sup>*-Fliegen, sowie nach einem und sechs Tagen Sauerstoffstress. Der Carbonylgehalt in 12 Tage alten Fliegen entspricht dem nach einem Tag Sauerstoffstress. Nach sechs Tagen Sauerstoffbegasung weisen Fliegen denselben Carbonylgehalt auf wie 25 Tage alte Fliegen.

Dabei entspricht die Carbonylkonzentration in Tieren, die einen Tag einer reinen Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt waren, der Konzentration in zwölf Tage alten Fliegen. In 25 Tage gealterten Tieren steigt diese um das 1,6 fache an. Interessanterweise ergibt sich bei sechs Tage begasten und 25 Tage gealterten Fliegen ein vergleichbarer Carbonylgehalt. Während nach sechs Tagen Sauerstoffbegasung jedoch massive Neurodegeneration auftritt, zeigen 25 Tage gealterte Fliegen keinerlei Anzeichen von neurodegenerativen Defekten. Die generelle Akkumulation von Carbonylgruppen kann also nicht für die beobachtete Neurodegeneration verantwortlich sein.

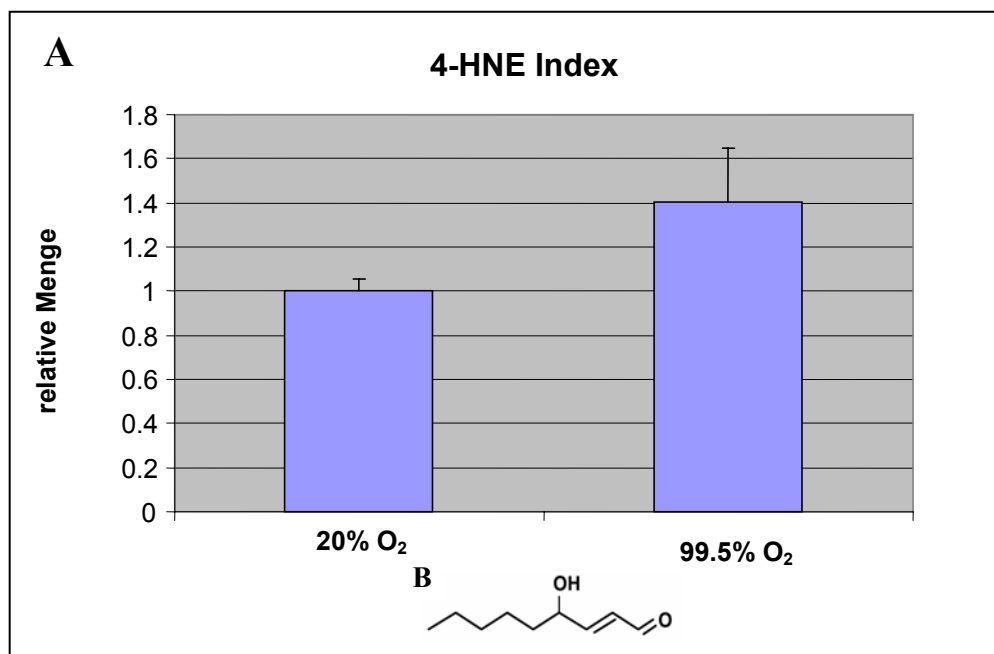
Vielmehr könnten spezifische Proteine besonders anfällig für oxidative Modifikationen sein. Die durchgeführten Westernblot-Experimente weisen jedoch nicht auf die Erhöhung des Carbonylgehalts eines oder einiger spezifischer Proteine hin (nicht gezeigt).



Für das Absterben von Neuronen könnte auch ein Ansteigen der Carbonylmenge in einigen wenigen Zellen verantwortlich sein. Um dies zu überprüfen, wurden Antikörperfärbungen an Kryo- und Paraffinschnitten durchgeführt. Dabei konnten jedoch keine Unterschiede zwischen sauerstoffexponierten Fliegen und den dazugehörigen Kontrollen festgestellt werden (nicht gezeigt).

#### 4.1.2.2. Sauerstoffstress führt zur Akkumulation des Lipid-Peroxidations-Produkts 4-HNE

4-Hydroxynonenal (4-HNE) kann als Marker für Lipidperoxidation verwendet werden. Das zytotoxische 4-HNE entsteht durch Peroxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Es reagiert sehr leicht mit Cystein-, Lysin- oder Histidin-Resten von Proteinen und bildet mit diesen stabile Produkte, die mit Antikörpern nachgewiesen werden könnten (review: Uchida, 2003).



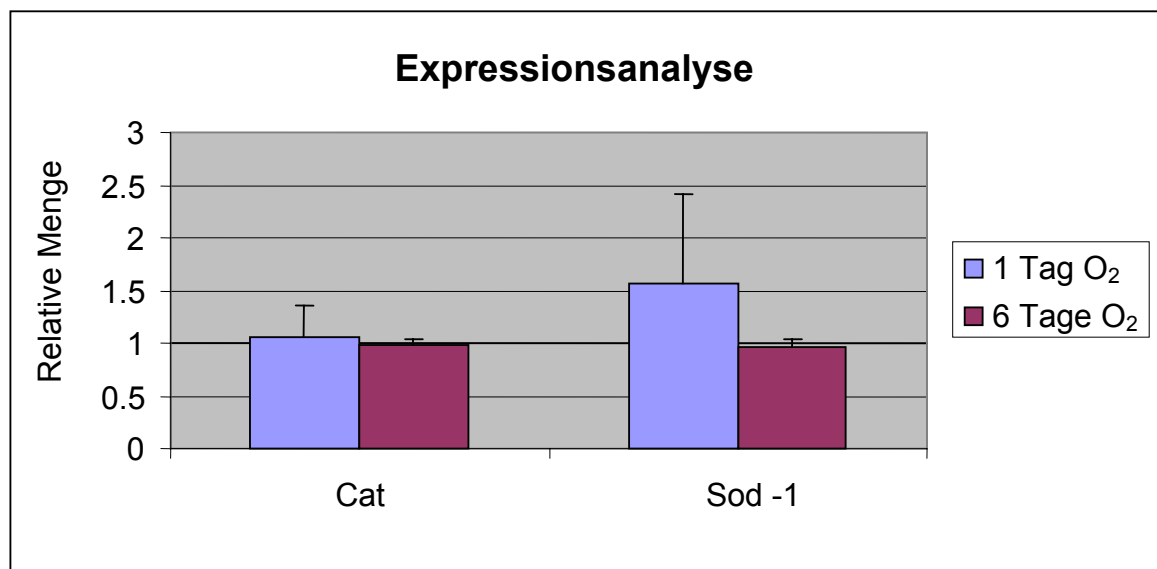
**Abbildung 4.4: Relativer 4-Hydroxynonenalgehalt (4-HNE) in *w<sup>1118</sup>*-Fliegen nach sieben Tagen O<sub>2</sub>-Begasung (Quantifizierung von Slotblot-Experimenten).** A: Die relative Menge an proteingebundenem 4-HNE, einem Hauptendprodukt von Lipidperoxidation, steigt in *w<sup>1118</sup>* Fliegen nach 7 Tagen Sauerstoffbegasung um ca. 40%. B: Strukturformel von 4-HNE.

Die in Abbildung 4.4 A gezeigte Quantifizierung von Slotblot-Experimenten zeigt, dass die relative Menge an 4-HNE in Köpfen sauerstoffbegaster Fliegen im Vergleich zu Fliegen, die unter Normalbedingungen gehalten wurden, nach sieben Tagen um etwa 40% zunimmt. Sauerstoffbegasung führt also, wie erwartet zur Oxidation von Proteinen und Lipiden.

#### 4.1.2.3. Unveränderte Transkription von Superoxiddismutase und Katalase nach Sauerstoffstress

Um Schäden an Proteinen und Lipiden erst gar nicht entstehen zu lassen, besitzen Zellen antioxidative Enzyme, die gefährliche Radikale sehr schnell beseitigen. Superoxiddismutase (Sod) und Katalase (Cat) sind zwei dieser antioxidativen Enzyme. Sod reduziert dabei Superoxidradikale zu Wasserstoffperoxid, das von der Katalase ohne schädliche Nebenprodukte zu Wasser und Sauerstoff abgebaut wird (Phillips *et al.*, 2000; Le Bourg, 2001; Parkes *et al.*, 1999).

Nach O<sub>2</sub>-Begasung tritt in den Fliegen verstärkt oxidativer Stress auf. Es wäre daher möglich, dass die Zellen auf den gestiegenen oxidativen Stress mit einer erhöhten Transkriptionsrate der beiden Enzyme reagieren. Wie in Abbildung 4.5 zu sehen ist, zeigen Analysen mittels quantitativer RT-PCR, dass die Transkriptmengen von zytoplasmatischer Superoxiddismutase und Katalase nicht zunehmen.

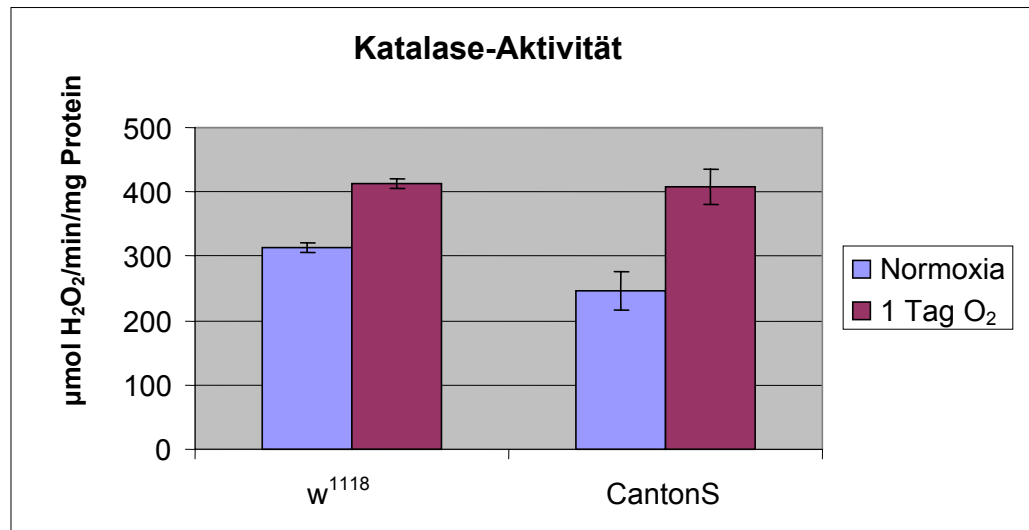


**Abbildung 4.5: Überprüfung der Transkriptmenge von Katalase (Cat) und Superoxiddismutase (Sod1).** Als Haushalts-Gen wurde *rp49* verwendet. Blauer Balken: 1 Tag Sauerstoff; violetter Balken: 6 Tage Sauerstoff. Relative Menge gleich 1 bedeutet keine Änderung der Expression gegenüber gleich alten Fliegen ohne Sauerstoffbegasung (siehe schwarze Linie). Cat und Sod werden nicht verstärkt exprimiert.

#### 4.1.2.4. Erhöhte Katalase-Aktivität nach Sauerstoffbegasung

Dennoch könnten die Zellen durch eine erhöhte Translationsrate oder erhöhte Enzymaktivität auf verstärkten oxidativen Stress reagieren. Enzymatische Messungen der Katalase-Aktivität sollten darüber Auskunft geben. Wie in Abbildung 4.6 zu sehen ist, weisen *w<sup>1118</sup>*-Fliegen nach Sauerstoffbegasung tatsächlich eine um 25% erhöhte, CantonS-Fliegen sogar eine um 35% erhöhte Katalase-Aktivität auf. Dies deutet darauf hin, dass nach Sauerstoffstress vermehrt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, das Substrat der Katalase, gebildet wird. Die Zellen reagieren darauf vermutlich durch eine verstärkte Katalase-Aktivität, die aber nicht durch verstärkte Transkription erreicht wird. Dies deckt sich mit Ergebnissen von Yano und Yano, die feststellen konnten, dass die Katalase-Aktivität durch die Proteinkinasen PKA und PKC aktiviert werden kann (Yano & Yano, 2000).





**Abbildung 4.6: Katalase-Aktivität in  $w^{1118}$  und CantonS Fliegen.** Blaue Balken: ohne Sauerstoffbegasung, violette Balken: 1 Tag Sauerstoffbegasung. Sauerstoffstress führt zu erhöhter Katalase-Aktivität.

#### 4.1.3. Überexpression von Superoxiddismutase und Katalase

In den sauerstoffgestressten Fliegen kommt es also zu verstärktem oxidativem Stress, der gekennzeichnet ist durch die Zunahme von Proteincarbonylgruppen und des Lipidperoxydationsprodukts 4-HNE. Die Aktivität der Katalase nimmt in Folge des erhöhten Stresses zu. Möglicherweise könnte durch zusätzliche Erhöhung der Katalase oder Superoxiddismutaseaktivität ein verbesserter Schutz in den Fliegen erzeugt werden.

##### 4.1.3.1. Überexpression von Superoxiddismutase oder Katalase erhöht die Lebenserwartung unter Sauerstoffstress nicht

Reveillaud, Parkes und Spencer konnten in unterschiedlichen Studien zeigen, dass die Überexpression der humanen oder bovinen Superoxiddismutase-1 in *Drosophila* zu einer signifikanten Verlängerung der Lebensspanne unter Normalbedingungen führt. Reveillaud und Parkes beschreiben außerdem eine erhöhte Resistenz gegenüber Paraquat-induziertem oxidativem Stress (Reveillaud *et al.*, 1991; Parkes *et al.*, 1998; Spencer *et al.*, 2003). Eine Überexpression der Katalase vergrößerte dagegen die Lebenserwartung der Fliegen nicht (Phillips *et al.*, 2000).

In dieser Arbeit konnte keine erhöhte Resistenz der Fliegen gegenüber Sauerstoffstress festgestellt werden. Weder die *actin-gal4*-getriebene Überexpression von Katalase oder humaner Superoxiddismutase, noch die Koüberexpression von Katalase und Superoxiddismutase führten zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung der Fliegen nach Sauerstoffbegasung (nicht gezeigt).

#### ***4.1.3.2. Katalase und Superoxiddismutase schützen dopaminerge Neuronen vor Neurodegeneration***

Paraquat- und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- gestresste Fliegen zeigen eine stark verkürzte Lebenserwartung, ohne jedoch Neurodegeneration aufzuweisen (persönl. Mitteilung Jose Botella-Munoz). Neurodegeneration und das Sterben der Fliegen sind also möglicherweise voneinander unabhängige Prozesse. Daher sollte überprüft werden, ob die Überexpression der beiden Konstrukte vor Neurodegeneration schützen kann.

Semidünnschnitte von Katalase- oder Superoxiddismutase- überexprimierenden Fliegen nach vier und sechs Tagen Sauerstoffbegasung zeigen keine deutlichen Unterschiede zu den entsprechenden Kontrollfliegen. Auch die Koüberexpression führt zu keinem deutlichen Schutz der Neuronen (nicht gezeigt).

Allerdings konnte Sybille Griebel in ihrer Arbeit einen Schutz von dopaminergen Neuronen nachweisen. Sie konnte zeigen, dass in der Kontrollgruppe nach sechs Tagen Sauerstoffbegasung um ca. 15% mehr dopaminerge Neuronen abgestorben waren, als in den Katalase- oder Superoxiddismutase- überexprimierenden Fliegen (Griebel, 2005).

## 4.2. Die sauerstoffhypersensitive Neurodegenerationsmutante *sniffer*

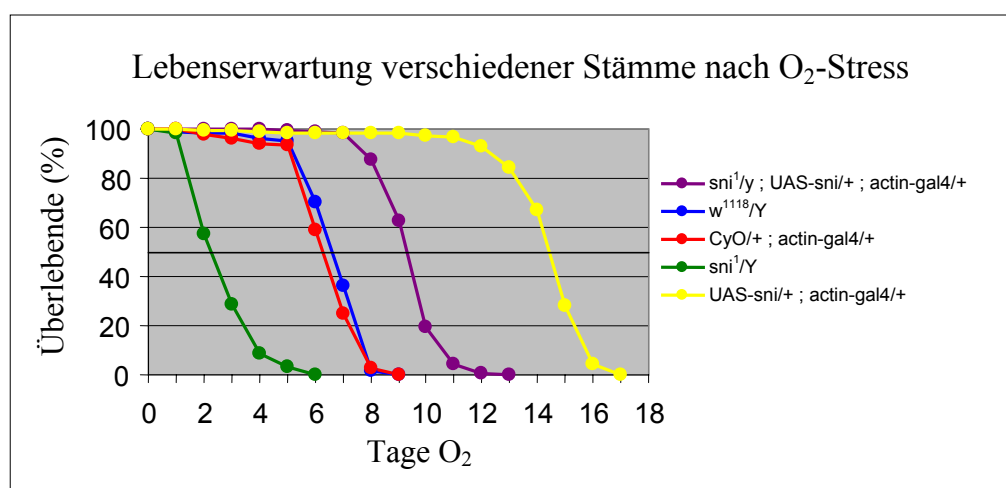
In den im ersten Teil dieser Arbeit beschriebenen Experimenten wurde oxidativer Stress durch Exposition der Fliegen in einer hundertprozentigen Sauerstoffatmosphäre hervorgerufen. Ein alternativer Ansatz ist, oxidativen Stress durch Mutationen endogen zu erzeugen. Wie im Folgenden gezeigt werden soll, eignet sich die *sniffer*-Mutante besonders, um den Zusammenhang von oxidativem Stress und Neurodegeneration zu untersuchen.

### 4.2.1. Der *sniffer*-Phänotyp

Eine Analyse des *sniffer*-Phänotyps wurde zum Teil bereits vor dieser Arbeit erstellt. Die in 4.2.1.1. bis 4.2.1.3. gezeigten Ergebnisse stammen zum großen Teil von Botella-Munoz und wurden 2004 in Current Biology veröffentlicht (Botella *et al.*, 2004). Zum leichteren Verständnis der folgenden Versuche werden die wichtigsten Ergebnisse hier nochmals beschrieben.

#### 4.2.1.1. *Sniffer* ist für das Überleben unter Sauerstoffstress essentiell

Die Linie *sniffer*, abgekürzt *sniffer*<sup>1</sup>, wurde bei einem Screen nach Neurodegenerationsmutanten entdeckt, bei dem etwa 1600 Linien mit einer vitalen X-chromosomalen {PlacW}-Insertion untersucht wurden (Melzig *et al.*, 1998). Wie in Abbildung 4.7 gezeigt, sind Männchen, die ein P-Element im *sniffer*-Gen tragen, hypersensitiv gegenüber Sauerstoffstress. Sie weisen eine deutlich reduzierte Lebenserwartung sowohl unter Normalbedingungen als auch nach Sauerstoffstress auf. Durch *actin-gal4*- getriebene Expression eines *UAS-sniffer*-Konstrukts kann diese Verkürzung der Lebenserwartung gerettet werden. Überexpression der *sniffer*-cDNA in wildtypischen Fliegen führt sogar zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung unter Sauerstoffstress, nicht jedoch unter Normalbedingungen (Möhle 2001).

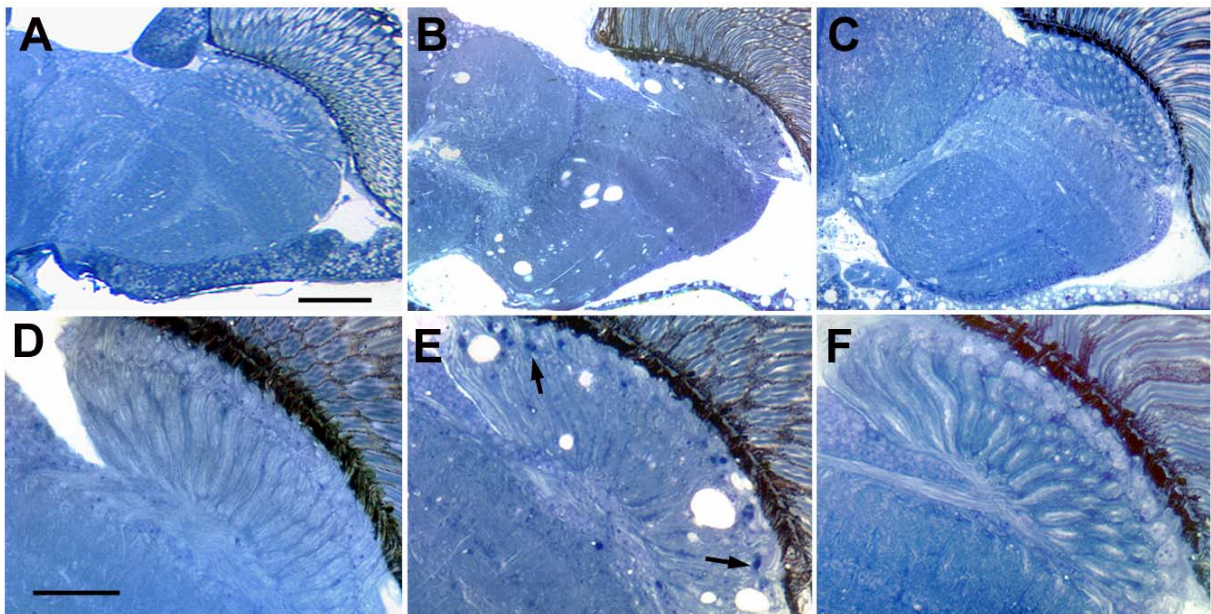


**Abbildung 4.7: Lebenserwartung von *sniffer*-Mutanten und *sniffer*-überexprimierenden Fliegen nach Sauerstoffbegasung.** Nach zwei bis drei Tagen ist die Hälfte der *sniffer*-Männchen (grün), nach sechs bis sieben Tagen die Hälfte der *w*<sup>1118</sup> (blau) und *CyO*/+; *actin-gal4*/+-Fliegen gestorben. Überexpression einer *sniffer*-cDNA rettet den frühen Tod der *sniffer*-Mutation (violett) oder führt in wildtypischen Fliegen sogar zu einer wesentlichen Verlängerung der Lebenserwartung (gelb) (aus Botella *et al.*, 2004).

#### 4.2.1.2. Die *sni*<sup>1</sup>-Mutation führt zu Neurodegeneration

Neben der Verkürzung der Lebenserwartung zeigen Fliegen, die die Mutation homo- oder hemizygot tragen, eine im Alter fortschreitende Neurodegeneration. Während in zehn Tage alten Mutanten noch kaum Zelltod und Vakuolisierung festzustellen ist (siehe Abbildung 4.8 A und D), kommt es in 30 Tage alten Fliegen zu einer schwammartigen Durchlöcherung des gesamten Gehirns (siehe Abbildung 4.8 B und E). Dieser Neurodegenerationsphänotyp kann mit *elav-gal4*-getriebener Expression eines *UAS-sniffer*-Konstruktes (siehe Abbildung 4.8 C und F) gerettet werden.

Wie in sauerstoffgestressten wildtypischen Fliegen erweisen sich auch in der *sni*<sup>1</sup>-Mutante die Neuronen des Laminakortex als besonders sensitiv. Nach Sauerstoffbegasung der Mutanten tritt das beobachtete Absterben von Nervenzellen bereits nach zwei bis drei Tagen auf. Kontrollfliegen zeigen zu diesem Zeitpunkt noch kaum oder keine Anzeichen von Zelltod (vergleiche Abbildung 4.2 A und C). Ektopische Expression von *sniffer* schützt das Gehirn vor der in mutanten und auch in wildtypischen Fliegen beobachteten Neurodegeneration nach Sauerstoffstress.



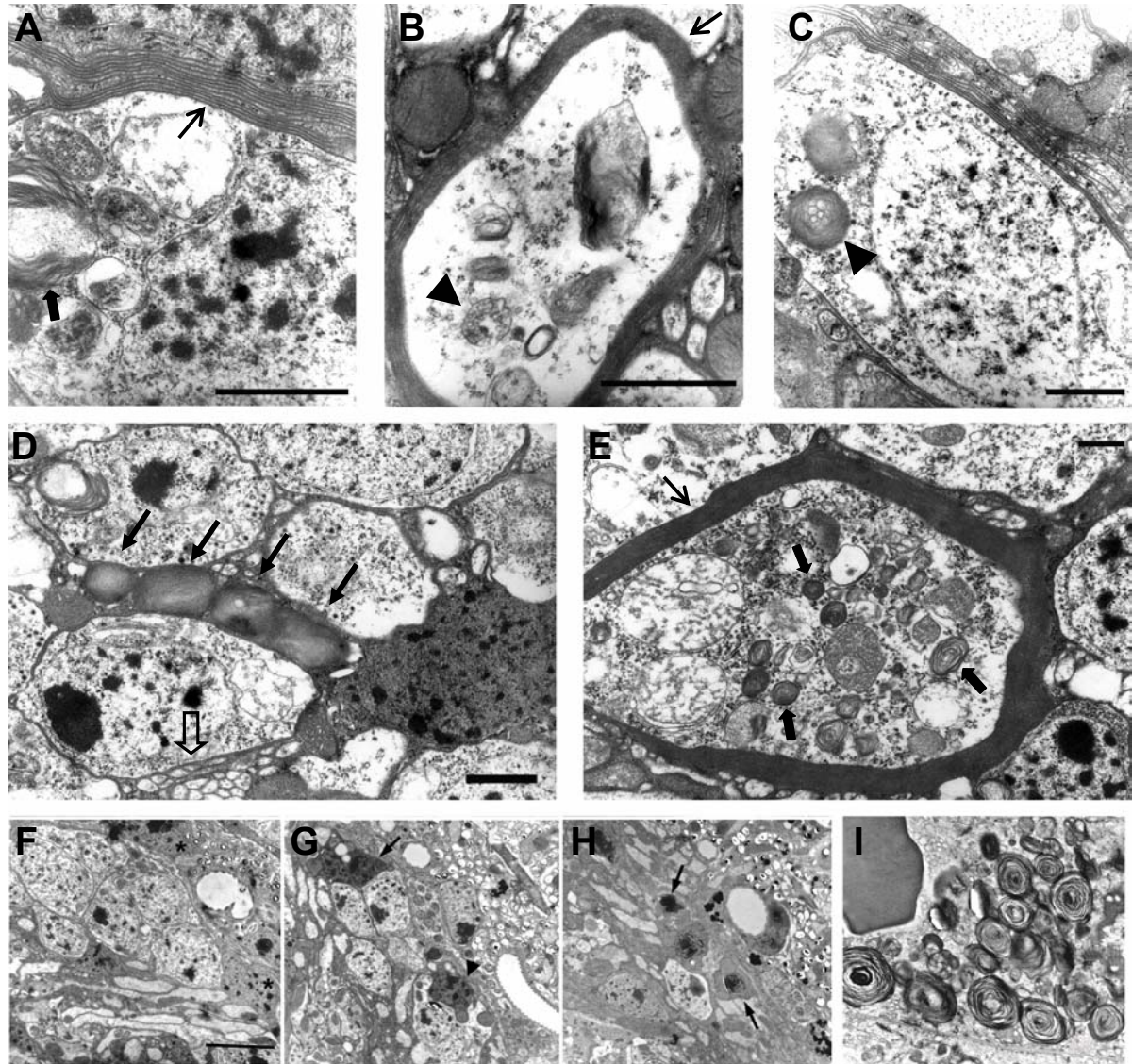
**Abbildung 4.8: Semidünnschnitte 25 Tage alter *sni*<sup>1</sup>-Fliegen.** CantonS-Fliegen zeigen nach 25 Tagen keine Anzeichen von Neurodegeneration (A und D). In *sni*<sup>1</sup>-Fliegen tritt massive Vakuolisierung im Neuropil auf (B und E), die vermutlich eine Folge des apoptotischen Zelltods im Kortex ist (Pfeile Laminakortex E). Panneurale Expression der *sniffer*-cDNA führt zur Rettung der Neurodegeneration (C und F). Größtenbalken 50µm. (mit freundlicher Genehmigung Jose Botella-Munoz, aus Botella *et al.*, 2004)

#### 4.2.1.3. Neuronen und Gliazellen sterben durch Apoptose

Das Absterben der Neuronen und Gliazellen in der *sniffer*-Mutante ist vergleichbar mit dem apoptotischen Sterben der Neuronen nach Sauerstoffbegasung. Auch in den *sni*<sup>1</sup>-Fliegen kann besonders im Laminakortex das Zusammenschrumpfen des Zytoplasmas, die Fragmentation der Zellkerne und das Auftreten charakteristischer apoptotischer Körperchen beobachtet werden (Abbildung 4.9 F, G, H, vergleiche dazu Abbildung 4.2 H). Dabei sterben sowohl Gliazellen (siehe Abbildung 4.9 G, Pfeil) als auch Neuronen (Abbildung 4.9 G, Pfeilspitze).



In 25 Tage alten Fliegen ist die Lamina schließlich weitgehend zerstört. Dort können nur noch einzelne Zellen zusammen mit apoptotischen Körperchen (Pfeile Abbildung 4.9 H) detektiert werden.



**Abbildung 4.9: Ultradünnschnitte verschieden alter *sni*<sup>1</sup>-Fliegen.** Neurosekretorische Zellen im Lobulakortex fünf Tage alter *sni*<sup>1</sup>-Fliegen (A-E). Zahlreiche Membranen (spitze Pfeile in A, B und E) umgeben geschädigte Zellen. Es treten verstärkt ‚Multivesiculare bodies‘ (Pfeilspitzen in B und C), ‚Multilamellar bodies‘ (dicke Pfeile in A und E) und weitere auffällige Membranstrukturen (Pfeile in D) in der Mutante auf. ‚Multilamellar bodies‘ sind ein typisches Kennzeichen von Lipidspeicherkrankheiten, wie Niemann-Pick (E; Abbildung aus Spacek, 2004). Monopolare Neuronen in der Lamina von fünf Tage alten *sni*<sup>1</sup>-Fliegen sind intakt und durch Gliazellen umgeben (Sterne). In 15 Tage alten Mutanten kommt es im Laminakortex zum apoptotischen Absterben von Gliazellen (Pfeil in G) und Neuronen (Pfeilspitze in G). Die Lamina von 25 Tage alten Fliegen ist weitgehend zerstört und nur einzelne isolierte Zellen zusammen mit apoptotischen Körperchen (Pfeile in H) können beobachtet werden. Größenskalen: A, B, C und E: 1µm; D: 2µm; F: 2,5µm (Abbildungen F-H mit freundlicher Genehmigung von Jose Munoz-Botella aus Botella *et al.*, 2004).

#### 4.2.1.4. Die Gehirne von *sniffer*-Mutanten enthalten ‚multilamellar bodies‘, multilamellare Membranen und ‚multivesicular bodies‘

Neben apoptotischem Zelltod können in der Mutante weitere auffällige Strukturen beobachtet werden. Im Lobulakortex fallen zahlreiche Neuronen auf, die von bis zu zehn Membranschichten umgeben sind (spitze Pfeile in Abbildung 4.9 A, B und E). Miquel und Kollegen konnten im cerebralen Kortex sauerstoffbegaster Fliegen und nach Bestrahlung mit Argon ebenfalls das Auftreten dieser vielschichtigen Membranen, die sie Gliazellen zurechnen, beobachten (Miquel *et al.*, 1975; D’Amelio *et al.*, 1984). Die von diesen Membranschichten umgebenen Zellen weisen weitere Schäden auf. Die in Abbildung 4.9 E gezeigte Zelle enthält eine auffallend große Menge an ‚multilamellar bodies‘. Solche Strukturen wurden von Torroja und Kollegen auch in Augenmosaiken von *scully*-Mutanten beobachtet (Torroja *et al.*, 1998). *Scully* kodiert für eine 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase, deren Substrate möglicherweise Steroide oder Fettsäurederivate sind (Shafqat *et al.*, 2003). ‚Multilamellar bodies‘ sind typisch für Lipidspeicherkrankheiten wie die Tay-Sachs- oder die Niemann-Pick-Erkrankung (Platt *et al.*, 1997; Ludatscher *et al.*, 1981). In Abbildung 4.9 I sind ‚multilamellar bodies‘ in Epithelzellen eines Niemann-Pick-Patienten gezeigt (Spacek, 2004). In einigen wenigen Zellen der Mutante können darüber hinaus ‚multivesicular bodies‘ beobachtet werden (dicke Pfeile in Abbildung 4.9 A und B). ‚Multivesicular bodies‘ spielen wahrscheinlich bei der Rückführung von extrazellulären Oberflächenphospholipiden in die ‚lamellar bodies‘ eine Rolle (review: Weaver *et al.*, 2002).

Des Weiteren enthalten die Gehirne der Mutanten zahlreiche Membranstrukturen, die denen gleichen, die D’Amelio nach Argonbestrahlung anschließend gealterter Fliegen vorfand (Pfeile in Abbildung 4.9 D). Diese stammen, wie die in Abbildung 4.9 A, B und E gezeigten vielschichtigen Membranen, vermutlich von Neuroglia ab (D’Amelio *et al.*, 1982).

#### 4.2.1.5. Kontamination mit *Wolbachia*

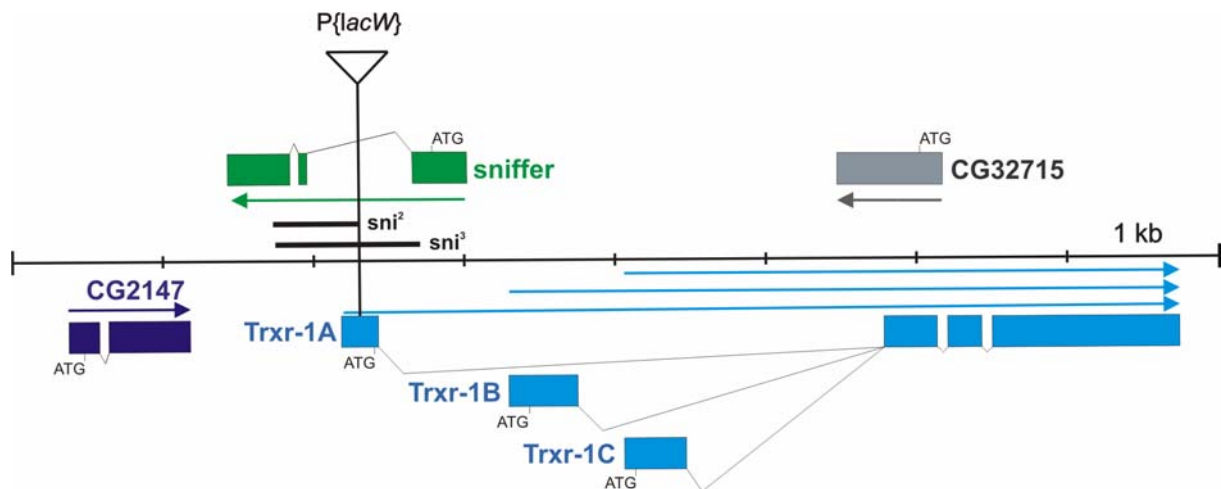
In Abbildung 4.9 D (offener Pfeil) fallen außerdem bakterienähnliche Strukturen auf. PCR-Analysen haben gezeigt, dass es sich dabei um den weit verbreiteten Endosymbionten/Endoparasiten *Wolbachia* handelt (Bertl, 2005). Um jeden Zweifel über die Ursache der oben angeführten ultrastrukturellen Phänotypen auszuschließen, sollten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen nach einer Antibiotikatherapie der Fliegen wiederholt werden.

### 4.2.2. Genetische Analyse der *snl*<sup>1</sup>-Mutation

#### 4.2.2.1. Der *snl*<sup>1</sup>-Insertionsort

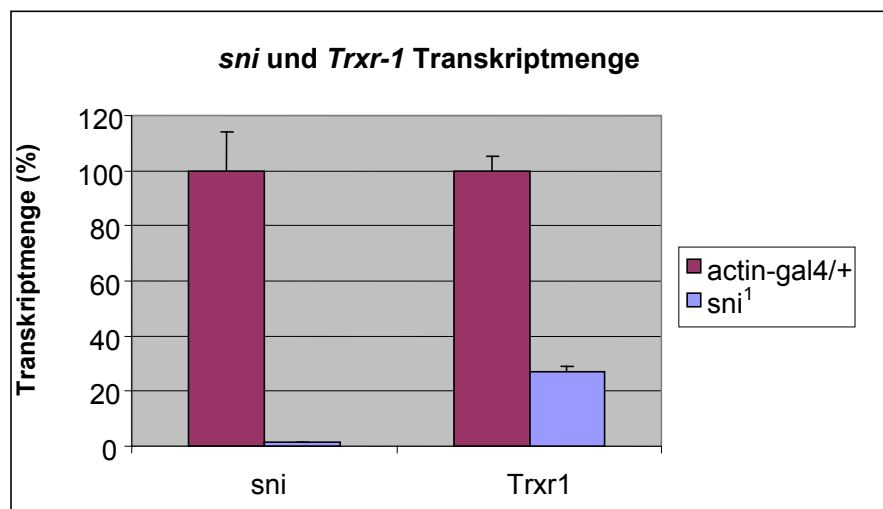
Ursache für die unter 4.2.1 beschriebenen Phänotypen ist ein P{lacW}-Element, das im ersten Intron des *sniffer*-Gens insertiert ist. In Abbildung 4.10 ist der *snl*<sup>1</sup>-Insertionsort schematisch dargestellt. Auf dem Gegenstrang befindet sich das Gen *Thioredoxinreduktase 1* (*Trxr-1*). Davon existieren drei Spleiss-Formen, von denen zumindest *Trxr-1A* durch das P-Element betroffen ist. *Trxr-1A* ist zytoplasmatisch, *Trxr-1B* mitochondrial lokalisiert (Missirilil *et al.*, 2002). Die Lokalisation von *Trxr-1C* ist unbekannt. Die Thioredoxinreduktase 1 katalysiert die Rückführung von oxidiertem Thioredoxin in dessen reduzierten Zustand (Kanzok *et al.*, 2001; Missirilil *et al.*, 2003). Neben *Trxr-1* liegt das unbekannte Gen *CG2147* auf dem

Gegenstrang in unmittelbarer Nähe von *sniffer*. Das unbekannte Gen *CG32715* liegt etwa 3 kb stromaufwärts von *sniffer*.



**Abbildung 4.10: Schematische Darstellung des Insertionsortes des P-Elements auf dem X-Chromosom.** Das P-Element ist im 1. Intron des *sniffer*-Gens inseriert. Das P-Element ist 5' des Translationsstarts im ersten Exon der *Thioredoxinreduktase* (*Trxr-1A*) inseriert. Die *Trxr-1* besitzt zwei weitere vom P-Element nicht unmittelbar betroffene Spleiss-Formen (*Trxr-1B* und *Trxr-1C*). Die beiden Balken *sni*<sup>2</sup> und *sni*<sup>3</sup> bezeichnen die unter Punkt 4.2.3.1 beschriebenen Deletions-Allele. Innerhalb des 8kb- Bereichs liegen außerdem die beiden unbekannten Gene *CG2147* und *CG32715*. Die farbigen Pfeile markieren die Transkriptionsrichtung der einzelnen Gene. ATG bezeichnet den Translationsstart.

#### 4.2.2.2. *sni*<sup>1</sup> ist ein starkes Hypomorph



**Abbildung 4.11: Quantifizierung der *sniffer*- und *Trxr-1*-Transkriptmenge in *sni*<sup>1</sup>-Mutanten.** In der *sni*<sup>1</sup>-Mutante (blau) ist die *sniffer*-RNA-Menge auf ca. 1% der Menge in *actin-gal4/+* Fliegen (violett) reduziert. Die *Trxr-1*-Transkriptmenge ist um ca. 70% reduziert.

Die in dieser Arbeit durchgeführten quantitativen PCR-Experimente zeigen, dass es sich bei *sni*<sup>1</sup> um ein starkes Hypomorph handelt. Wie in Abbildung 4.11 zu sehen ist, führt die P-Element-Insertion zu einer *sniffer*-mRNA-Reduktion auf ca. 1%, die *Trxr-1*-mRNA wird auf ca. 30% reduziert. Mit dem für die quantitative PCR verwendeten Primerpaar P1/P2 (siehe

Anhang Abbildung A1) kann jedoch nicht unterschieden werden, welche *Trxr-I*-Spleiss-Formen wie stark betroffen sind.

#### 4.2.3. Weitere *sniffer*-Allele

Da es sich bei *sn<sup>1</sup>* nur um ein starkes Hypomorph handelt, erschien es sinnvoll, durch Remobilisierung ein unpräzises Herausspringen des P{lacW}-Elements zu verursachen. Dabei könnten mehr oder weniger große Deletionen erzeugt werden, die möglicherweise zu einem Totalverlust der *sniffer*-RNA führen. Mit etwas Glück könnte dabei auch die *Trxr-I* intakt bleiben. Durch unpräzises Herausspringen des P-Elements wurden von Jose Botella-Munoz vier homozygot letale Linien erzeugt. Zwei davon wurden in dieser Arbeit weiter charakterisiert.

##### 4.2.3.1. Die Allele *sn<sup>2</sup>* und *sn<sup>3</sup>*

Die Linie *sn<sup>2</sup>* mit dem Arbeitstitel *sn<sup>1</sup>jl22* besitzt eine ca. 0,6kb, die Linie *sn<sup>3</sup>*, die den Arbeitstitel *sn<sup>1</sup>jl5* trägt, eine ca. 1,1kb große Deletion (Möhle, 2001). Die genaue Lokalisation beider Deletionen wurde mittels Sequenzierung ermittelt. In der im Anhang Abbildung A1. abgebildeten Sequenz sind beide Deletionen exakt eingetragen, wobei die Grenzen des Allels *sn<sup>2</sup>* mit den Klammern [ ]<sup>2</sup>, die Grenzen von *sn<sup>3</sup>* mit den Klammern [ ]<sup>3</sup> verdeutlicht werden. Wie auch in Abbildung 4.10 schematisch dargestellt, fehlt dem Allel *sn<sup>2</sup>* ein Teil des ersten Exons von *Trxr-1A* sowie das zweite Exon und ein Teil des dritten Exons von *sniffer*. Der Translationsstart von *Trxr-1A* bleibt intakt. Bei *sn<sup>3</sup>* fehlt ein großer Teil des ersten Exons inklusive Translationsstart von *sniffer*. Das erste, sowie das zweite Exon der *Trxr-1A* fehlen komplett, das dritte Exon von *sniffer* ist teilweise betroffen. Da *sn<sup>3</sup>* mit Sicherheit neben dem *sniffer*-Verlust zu einem Verlust der zytosolischen Trxr-1 führt, wurde für die weiteren Versuche die *sn<sup>2</sup>*-Linie verwendet, in der die *Trxr-I* möglicherweise intakt ist.

##### 4.2.3.2. Doppelrettungs-Versuche des Allels *sn<sup>2</sup>*

Um festzustellen, welches Gen für die in *sn<sup>2</sup>* beobachtete Letalität verantwortlich ist, sollten verschiedene Rettungsversuche durchgeführt werden. Die durchgeführten Kreuzungen zeigen, dass weder durch *actin-gal4*-getriebene Expression des *UAS-sniffer*-Konstrukts, noch durch Expression eines *UAS-Trxr-1A*- oder *UAS-Trxr-1B*-Konstrukts die beobachtete Letalität gerettet werden kann. Im Gegensatz zu den in Current Biology veröffentlichten Daten (Botella *et al.*, 2004) konnte in dieser Arbeit durch Koüberexpression des *UAS-sniffer*-Konstrukts mit je einem der beiden *UAS-Trxr-I*-Konstrukte keine Rettung der Letalität erreicht werden. Möglicherweise wird eine der Trxr-1-Formen oder Sniffer in Zellen benötigt, in denen der *actin-gal4*-Treiber nicht zu einer ausreichenden Expression führt. Es wäre aber auch denkbar, dass die Deletion auch die dritte Spleiss-Form der *Trxr-I* betrifft, die dann ebenfalls für die Entwicklung essentiell wäre, oder dass neben den möglicherweise von der Deletion betroffenen essentiellen Genprodukten Trxr-1A und Trxr-1B auch Sniffer für die Entwicklung benötigt wird.

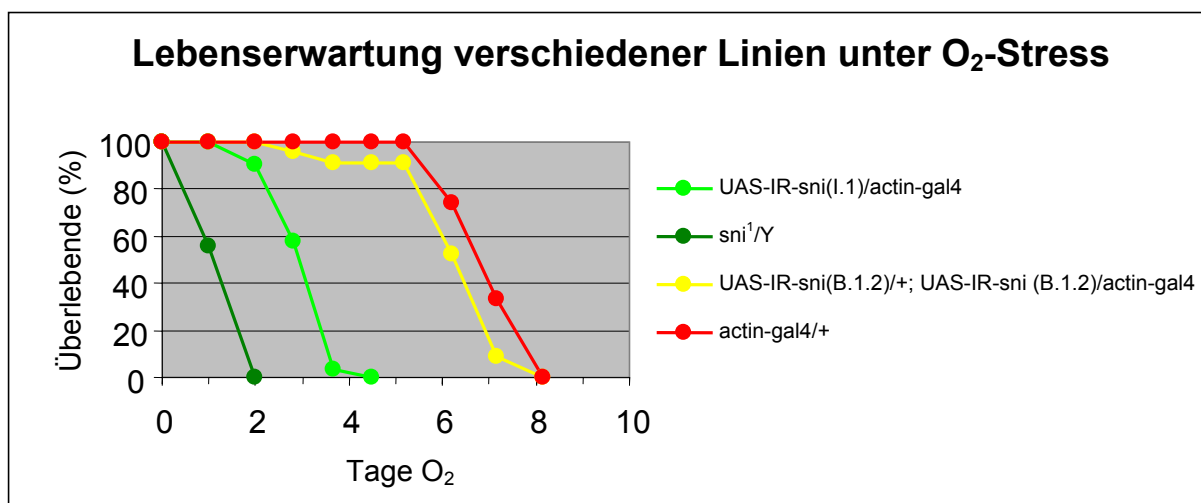


#### 4.2.4. Sniffer-RNAi-Konstrukte

Da die Deletionen in den Linien *sni*<sup>2</sup> und *sni*<sup>3</sup> neben dem *sniffer*-Gen auch die *Trxr-1* betreffen, sollten RNAi-Linien erzeugt werden, in denen die Funktion von Sniffer ohne Einfluss einer *Trxr-1*-Mutation untersucht werden kann.

##### 4.2.4.1. Actin-gal4 getriebene Expression eines sniffer-silencing-Konstrukts (UAS-IR-sni) führt zur Verkürzung der Lebenserwartung unter Sauerstoffstress

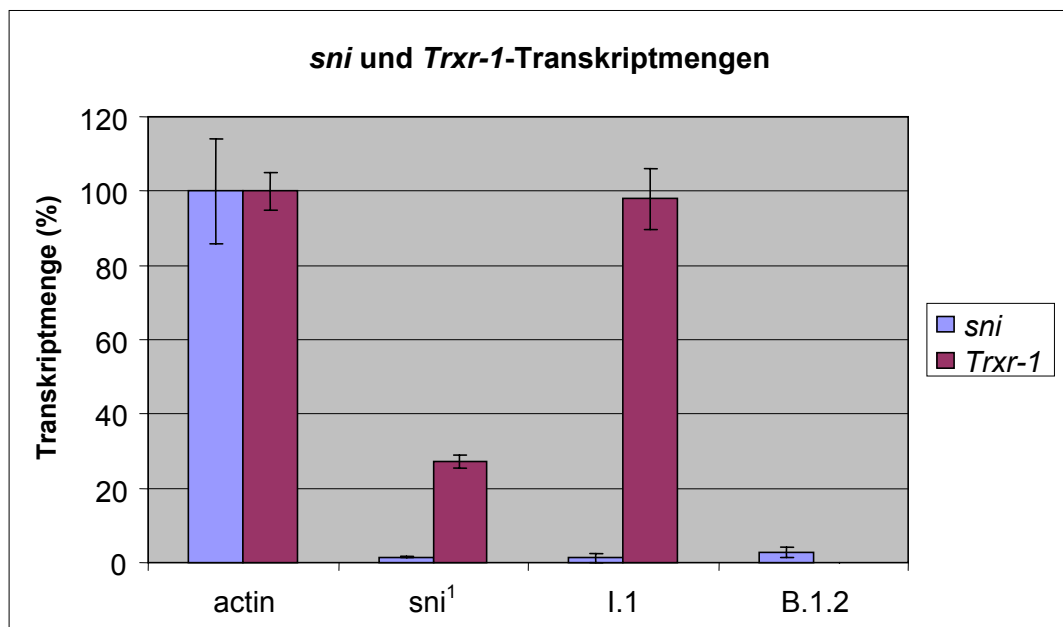
Nach der Injektion eines entsprechenden Konstrukts konnten 16 unabhängige Linien etabliert werden, von denen sechs das Silencing-Konstrukt (*UAS-IR-sni*) auf dem zweiten und acht auf dem dritten Chromosom tragen. Die Linien *B1.2* und *H2.3* haben das Konstrukt sowohl auf dem zweiten als auch auf dem dritten Chromosom. In einem zweiten Schritt wurden alle *UAS-IR-sni*-Linien mit Fliegen eines *actin-gal4*-Treiberstammes gekreuzt. Alle Männchen mit *actin-gal4/UAS-IR-sni*-Kombinationen waren lebensfähig. Anschließend wurden diese gemeinsam mit *sni*<sup>1</sup>-Fliegen in die Sauerstoffapparatur gestellt und ihre Sterberate ermittelt. Wie in Abbildung 4.12 zu sehen ist, erreicht die Linie *B1.2*, obwohl sie mindestens zwei Konstrukte besitzt, eine annähernd wildtypische Lebenserwartung. In der Linie *I.1* kommt es im Vergleich zur Kontrolle zu einer Verkürzung der Lebensspanne um ca. dreieinhalb Tage. In der Linie *sni*<sup>1</sup> reduziert sich diese um zwei weitere Tage. Die Sterberaten der übrigen Linien bewegen sich annähernd gleich verteilt zwischen denen der Linien *B1.2* und *I.1* (nicht gezeigt).



**Abbildung 4.12: Lebenserwartung von sniffer-RNAi-Fliegen nach Sauerstoffbegasung.** *actin-gal4*-getriebene Expression eines *sniffer*-silencing-Konstruktes (*UAS-IR-sni*) führt zur Reduktion der Lebenserwartung unter Sauerstoffstress (leuchtend grün). Die P-Element-Linie *sni*<sup>1</sup> (dunkler grün) verkürzt die Lebenserwartung noch stärker. In der Linie *B.1.2* (gelb) reicht das *sniffer*-Silencing nicht aus, die Lebenserwartung der Fliegen im Vergleich zur *actin-gal4/+* Kontrolle (rot) zu reduzieren.

#### 4.2.4.2. Unterschiedliche Transkriptmengen in den Linien *sni*<sup>1</sup>, I.1 und B.1.2

Für diesen deutlichen Unterschied in den Sterberaten der einzelnen Fliegen könnte die Rest-RNA-Menge verantwortlich sein. Um dies zu überprüfen, wurden die *sniffer*-mRNA-Mengen der Linien *sni*<sup>1</sup> und der *actin-gal4*-getriebenen Linien I.1 und B.1.2 mit quantitativer PCR untersucht. Gleichzeitig sollten die *Trxr-1*-mRNA-Mengen von *actin-gal4/UAS-IR-sni(I.1)* und *sni*<sup>1</sup> miteinander verglichen werden. Wie in Abbildung 4.13 zu sehen ist, ist in den Linien I.1 und *sni*<sup>1</sup> die Menge endogener mRNA in etwa auf 1-2% der Menge in den Kontrollfliegen reduziert. Die relative mRNA-Menge in der Linie B.1.2 beträgt ungefähr 3%. Wie erwartet bleibt die *Trxr-1*-mRNA-Menge in der Linie I.1 unverändert, während sie, wie schon unter 4.2.2.2. beschrieben, in *sni*<sup>1</sup> auf ca. 30% reduziert ist. Obwohl entsprechende Untersuchungen auf Proteinebene noch fehlen, lassen diese Ergebnisse vermuten, dass es sich bei Sniffer um ein extrem effektives Protein handeln könnte, bei dem geringste Mengen sogar unter Extrembedingungen für einen nahezu wildtypischen Phänotyp sorgen.



**Abbildung 4.13: Quantifizierung von *sni*- und *Trxr-1*-Transkriptmengen in der Mutante und in RNAi-Fliegen.** In der *sni*<sup>1</sup>-Mutante ist die *sni*-RNA-Menge (blau) auf ca. 1% der Menge in *actin-gal4/+* Fliegen reduziert. Die *Trxr-1*-Transkriptmenge (violett) ist um ca. 70% reduziert. In der Linie *UAS-IR-sni(I.1)/actin-gal4* ist die *sni*-RNA-Menge auf ca. 2%, in der Linie *UAS-IR-sni(B1.2)/+;UAS-IR-sni(B1.2)/actin-gal4* auf ca. 3% reduziert. Die *Trxr-1*-Transkriptmenge ist in der Linie *UAS-IR-sni(I.1)/actin-gal4* nicht verändert. Die *Trxr-1*-Transkriptmenge in der Linie B.1.2 wurde nicht ermittelt.

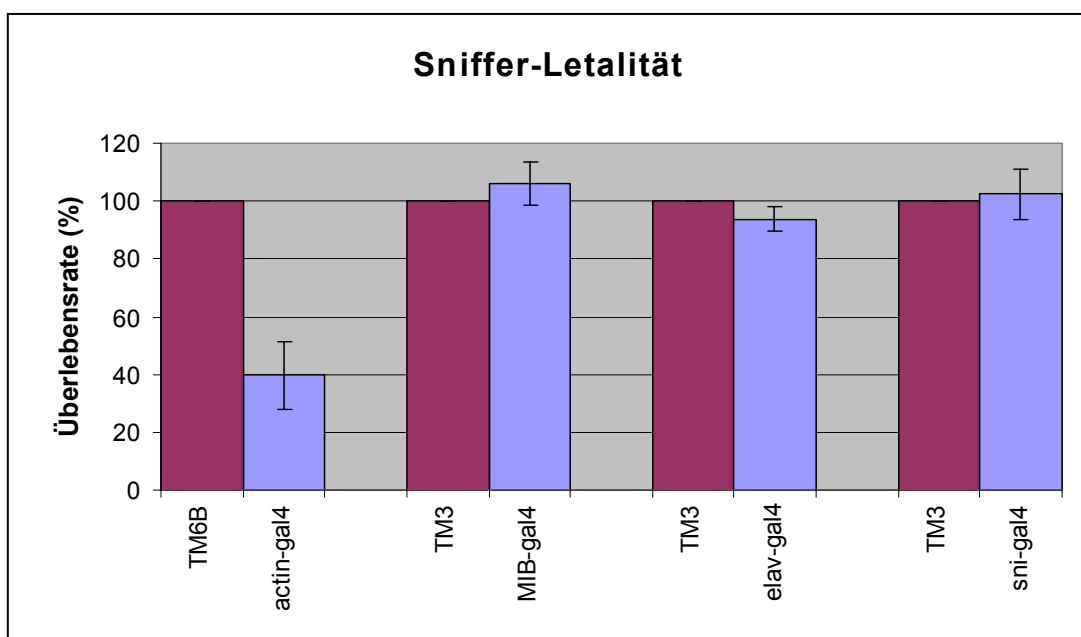
#### 4.2.4.3. Sniffer ist vermutlich für die Entwicklung essentiell

Untersuchungen haben gezeigt, dass *sniffer* während der gesamten Entwicklung transkribiert wird (Möhle, 2001). Da die unter Punkt 4.2.4.1. beschriebenen Doppelrescue-Versuche keine eindeutige Aussage zulassen, ob es sich bei *sniffer* um ein essentielles Gen handelt, sollte diese Frage mit Hilfe des stärksten silencing-Konstrukts (*UAS-IR-sni(I.1)*) nochmals genauer untersucht werden. Die Überexpression des Konstruktes allein führt zu keiner Letalität. Um die *sniffer*-Transkriptmenge noch weiter zu reduzieren, wurde die Linie *sni*<sup>1</sup>; *UAS-IR-sni(I.1)/UAS-IR(I.1)* etabliert und mit verschiedenen Treibern gekreuzt. Anschließend wurden

die Genotypen der männlichen Nachkommen ermittelt und quantifiziert.

Wie in Abbildung 4.14 zu sehen ist, führt die *actin-gal4*-getriebene verstärkte Reduktion von *sniffer* in *sniffer<sup>1</sup>*-Mutanten zu einer teilweisen Letalität. Nur ca. 40% der Männchen mit stark reduzierter *sniffer*-Menge erreichen das Erwachsenenalter. Weder *Elav-gal4*- (panneural) oder *MIB-gal4*- (Gliazellen), noch *sniffer-gal4*-getriebene (peripheres Nervensystem) Reduktion führen zu der in *actin-gal4*-getriebenen Fliegen beobachteten Letalität. Diese ist also vermutlich auf Zellen zurückzuführen, bei denen es sich weder um Neuronen noch um Gliazellen handelt. Eine alternative Erklärung dieses Befundes könnte aber auch eine mögliche unterschiedliche Expressionsstärke der unterschiedlichen Treiber sein. Da der *sniffer-gal4*-Treiber wohl nicht das gesamte Expressionsmuster von *sniffer* widerspiegelt, war es schon in früheren Untersuchungen nicht gelungen, mit ihm die Neurodegeneration in *sniffer<sup>1</sup>* zu retten (persönl. Mitteilung Botella-Munoz).

Vorläufige Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Escaper-Männchen der *actin-gal4*-Kreuzung im Vergleich zu *sniffer<sup>1</sup>*-Fliegen eine weitere Halbierung der Lebenserwartung aufweisen. Wegen der zu geringen Menge an untersuchten Fliegen kann hierzu jedoch noch keine endgültige Aussage getroffen werden.



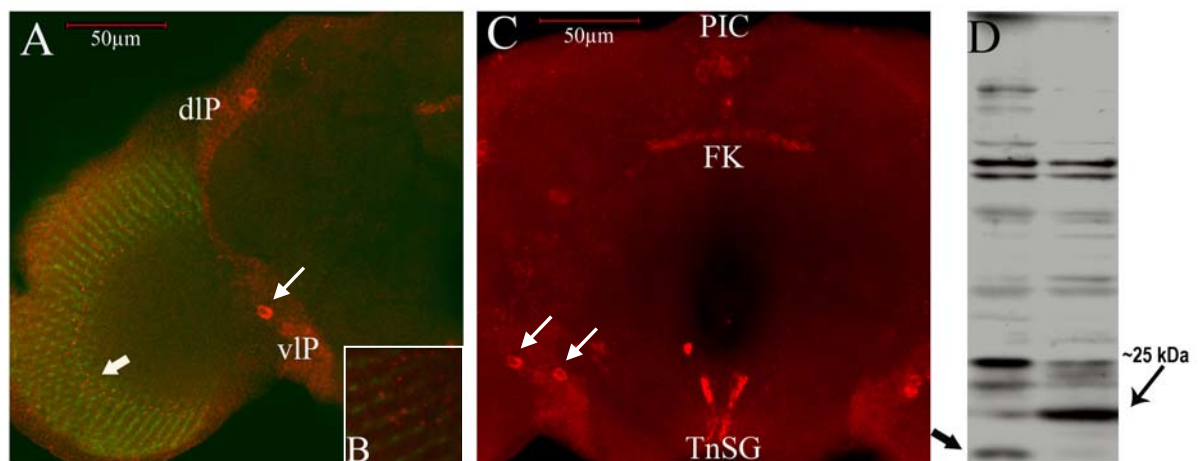
**Abbildung 4.14: *sniffer* Letalität.** *sniffer<sup>1</sup>*; *UAS-IR-sniffer(I.1)/UAS-IR-sniffer(I.1)* wurden mit verschiedenen Treiberlinien gekreuzt. Es werden gleich viele Männchen, in denen das Konstrukt getrieben (blaue Balken), wie Männchen, in denen das Konstrukt nicht getrieben wird (violette Balken) erwartet (100%). *MIB-gal4*-, *elav-gal4*- und *sniffer-gal4*-getriebene Reduktion von *sniffer*-RNA führt nicht zu erhöhter Letalität. Treibt man das silencing-Konstrukt mit einem *actin-gal4*-Treiber, schlüpfen nur 40% der erwarteten Männchen mit stark reduzierter *sniffer*-Menge.

#### 4.2.5. Lokalisation des Sniffer-Proteins

Obwohl von den verwendeten Treiber nur *actin-gal4* zu der beobachteten Letalität der Fliegen führt, haben Rettungsversuche von Botella-Munoz gezeigt, dass panneurale Expression der *sniffer*-cDNA in der *snl*<sup>1</sup>-Mutante die beobachtete Neurodegeneration rettet (Botella *et al.*, 2004). Dies legt eine neuronale Funktion von Sniffer nahe.

##### 4.2.5.1. Neuronale Lokalisation von Sniffer

Um das Expressionsmuster von Sniffer genauer zu charakterisieren, wurden Antikörperfärbungen an Wholemount-Gehirnen von *snl*<sup>1</sup> und CantonS-Fliegen durchgeführt. Ein 24b10-Antikörper, der Endigungen in der Medulla anfärbt, wurde zur besseren Lokalisation verwendet (Abbildung 4.15 A, grüne Färbung). Ganz in der Nähe, nicht jedoch in den gleichen Strukturen, färbt der Sniffer-Antikörper punktförmige Strukturen an (siehe Abbildung 4.15 A dicker Pfeil und Abbildung 4.15 B). Dabei könnte es sich um Axone von Tangentialzellen handeln. Im gesamten Kortex ist darüber hinaus eine leichte zytoplasmatische Färbung in Zellkörpern zu erkennen. Besonders stark angefärbt sind einige größere Neuronen im ventralen und dorsalen lateralen Protocerebrum (Pfeile in Abbildung 4.15 A und C), die vermutlich neurosekretorische Zellen sind. Stärkere zytoplasmatische Färbung ist ebenfalls im Pars Intercerebralis (PIC) zu erkennen (Abbildung 4.15 C). Angefärbt ist auch ein Trakt in der Nähe des suboesophagialen Ganglions (TnSG) und der Fächerkörper (FK) (Abbildung 4.15 C). Färbungen von *snl*<sup>1</sup>-Fliegen weisen jedoch ein vergleichbares Färbungsmuster auf (nicht gezeigt).



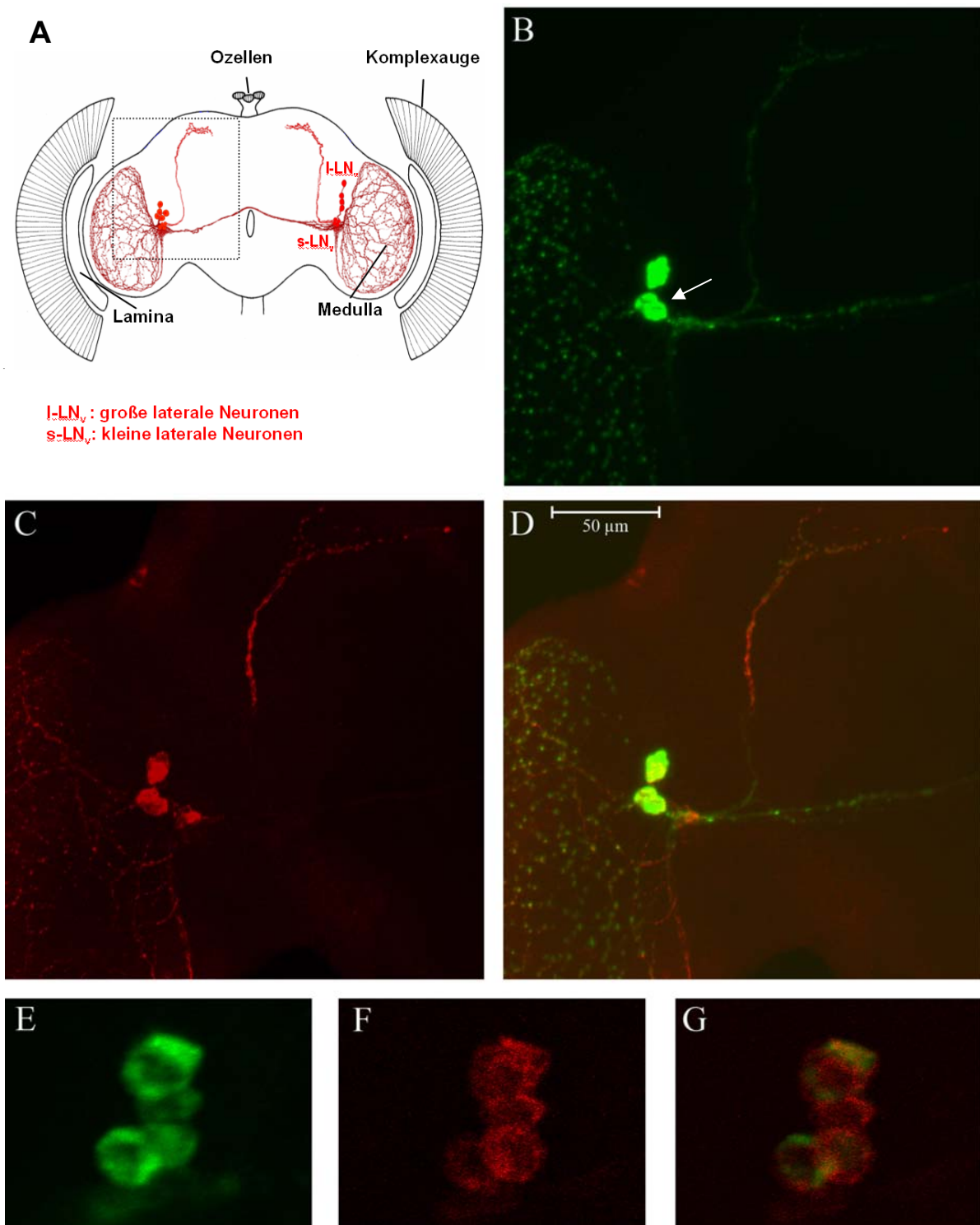
**Abbildung 4.55: Anti-Sniffer-Antikörperfärbung an Wholemounts.** A-C: Wholemounts von CantonS-Fliegen. Ein Anti-24b10-Antikörper (A und B grün), der Endigungen in der Medulla anfärbt wurde zur besseren Lokalisation der Sniffer-Antikörperfärbung (rot) verwendet. Der Sniffer-Antikörper färbt das Zytoplasma nahezu aller Zellen des Kortex. Einige Neurosekretorische Zellen sind besonders stark angefärbt (Pfeile A und C). Besonders stark angefärbt ist ein Trakt in der Nähe des subösophagialen Ganglions (TnSG), der Fächerkörper (FK) und Zellen im Pars Intercerebralis (PIC) (C). Daneben tritt Färbung in den Endigungen von Neuronen auf (dicker Pfeil in A, vergrößert in B), die nicht mit den 24b10-markierten Zellen überlappt (B). *snl*<sup>1</sup>-Fliegen weisen die gleiche Färbung auf (nicht gezeigt). D: Anti-Sniffer-Westernblot. Spur 1: *snl*<sup>1</sup>-Extrakt. Spur 2: *w*<sup>118</sup>-Extrakt. Pfeil rechts: 25kDa großes Protein, bei dem es sich um Sniffer handelt. Pfeil links: in der P-Elementlinie tritt ein kleineres Fragment auf, das im Wildtyp nicht vorhanden ist und möglicherweise für die unspezifische Färbung in *snl*<sup>1</sup>-Wholemounts verantwortlich ist.

Fliegen auf einem Westernblot analysiert. Das Molekulargewicht von Sniffer sollte nach Berechnung aus der Aminosäuresequenz ca. 25kDa betragen. Ein 25kDa-Protein, das in *sni<sup>l</sup>* (Spur 1) kaum vorhanden ist, kann in den *w<sup>1118</sup>*-Fliegen (Spur 2) deutlich identifiziert werden (vergleiche Abbildung 4.15 D). Wie in Abbildung 4.15 D zu sehen ist, erkennt der verwendete Antikörper in der Mutante (Spur 1) daneben ein verkürztes Protein (Pfeil), das im Wildtyp (Spur 2) nicht vorhanden ist. Die in der *sni<sup>l</sup>*-Mutante beobachtete Färbung könnte also auf dieses verkürzte Sniffer-Fragment oder auf eines der weiteren im Westernblot erkennbaren unspezifischen Antigene zurückzuführen sein. Eine echte Negativkontrolle kann derzeit nicht gezeigt und damit keine eindeutige Aussage über das Expressionsmuster von Sniffer getroffen werden.

#### 4.2.5.2. *Sniffer ist vermutlich ein zytosolisches Protein*

Die Färbungen an Gehirnen von CantonS-Fliegen deuten auf eine zytoplasmatische Lokalisation des Sniffer-Proteins hin. Um diese näher zu untersuchen, wurde ein *UAS-sni*-Konstrukt durch einen *pdf-gal4*-Treiber in den lateralen Neuronen exprimiert. Anschließend wurden Wholemounts sowohl mit einem Anti-Sniffer-, als auch einem Anti-PDF-Antikörper angefärbt. In Abbildung 4.16 A ist die Färbung mit dem Anti-PDF-Antikörper zu sehen. Angefärbt werden die vier großen lateralen Neuronen (l-LN<sub>v</sub>) (Pfeil in Abbildung 4.16 B), die sich allerdings gegenseitig etwas verdecken, und einige kleine laterale Neuronen (s-LN<sub>v</sub>) (Pfeilspitze in Abbildung 4.16 B). Außerdem können die Projektionen deutlich erkannt werden.

Abbildung 4.16 B zeigt die Anti-Sniffer-Antikörperfärbung. Der Antikörper erkennt das Sniffer-Antigen, das sich wie erwartet in den PDF-exprimierenden Neuronen befindet. Sniffer wird ebenfalls in den Axonen detektiert. In den Endigungen scheinen sich Sniffer- und PDF-Färbung zu überlappen (Pfeil, Abbildung 4.16 C). Besonders stark färbt der Antikörper das Zytoplasma im Zellkörper an. Wie bei der Färbung gegen das zytoplasmatische Protein PDF (Abbildung 4.16 E) bleibt der Kern von der Färbung ziemlich ausgespart (Abbildung 4.16 F). Sniffer scheint also im Zytoplasma lokalisiert zu sein und in die Axone transportiert zu werden. Dieses Verteilungsmuster deckt sich mit Vorhersagen verschiedener Datenbanken. Mit der Datenbank SignalP, kann vorhergesagt werden, dass Sniffer kein Signalpeptid besitzt. Mit Predotar wurde nochmals bestätigt, dass mitochondriale oder ER-Signalpeptide fehlen, die Datenbank PredictNLS schließt ein nukleäres Importsignal aus.



**Abbildung 4.16: Antikörperfärbungen an Sniffer-überexprimierenden Fliegen.** Sniffer wurde durch einen *pdf-gal4*-Treiber in großen und kleinen lateralen Neuronen ektopisch getrieben. A: Schematische Darstellung PDF-exprimierender Zellen im Gehirn. Das gestrichelte Rechteck stellt den in B, C und D gezeigten Ausschnitt dar. B und E: Anti-*pdf*-Antikörperfärbung; C und F: Anti-Sniffer-Antikörperfärbung; D und G: Kolokalisation. Sniffer und PDF sind im Zytoplasma kolokalisiert (E-G). Beide Proteine werden in den Axonen detektiert (B-D). (A: mit freundlicher Genehmigung Charlotte Helfrich-Förster)

#### 4.2.6. Messungen des oxidativen Stresses in *sni<sup>l</sup>*-Fliegen

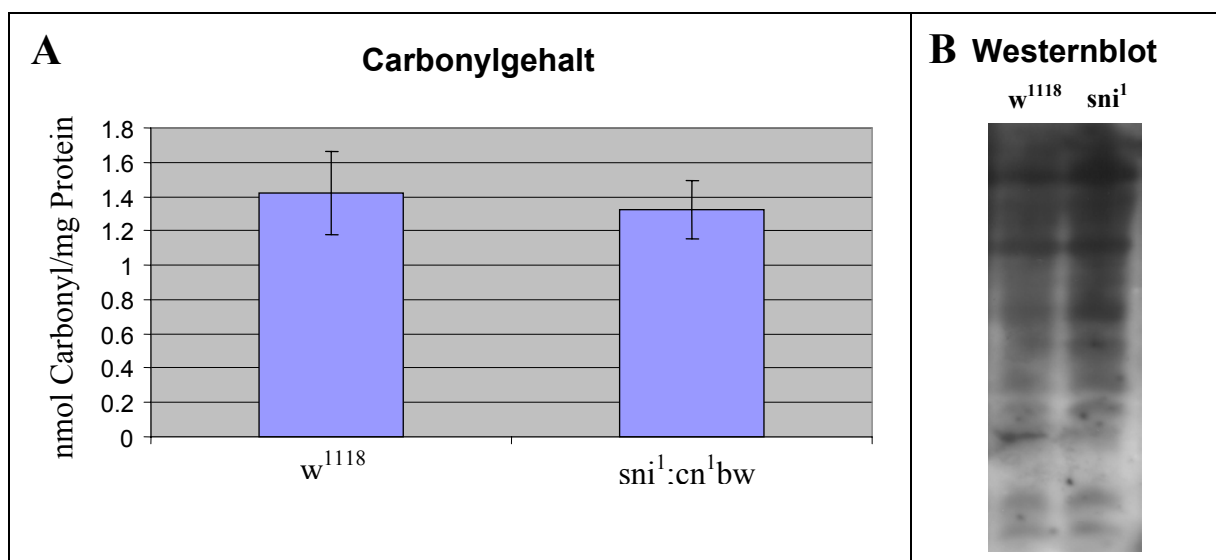
Die bisherigen Untersuchungen zeigen, dass es sich bei Sniffer vermutlich um ein zytosolisches Protein handelt, dessen Funktionsverlust zu Neurodegeneration und Hypersensitivität gegenüber oxidativem Stress führt. Wie bereits unter 4.1.2. näher ausgeführt, kommt es durch oxidativen Stress zur vermehrten Carbonylierung von Proteinen, erhöhtem 4-HNE-Gehalt und erhöhter Aktivität antioxidativer Enzyme. Deshalb sollten diese Marker von oxidativem Stress in der *sni<sup>l</sup>*-Mutante untersucht werden.

##### 4.2.6.1. Keine Erhöhung des Carbonylgehalts in *sni<sup>l</sup>*-Fliegen



**Abbildung 4.17: Reaktionsgleichung der von Sniffer katalysierten Reduktion von Carbonylgruppen.** Dabei wird Energie in Form von NAD(P)H benötigt.

Untersuchungen von Katja Becker haben gezeigt, dass Sniffer die aktivste Carbonylreduktase in *Drosophila* ist. In Abbildung 4.17 ist die von Carbonylreduktasen katalysierte Reaktion gezeigt. In *sni<sup>l</sup>*-Mutanten ist die Carbonylreduktaseaktivität im Vergleich zu *w<sup>1118</sup>*-Fliegen um ca. 50% reduziert (persönl. Mitteilung Katja Becker). Ihre starke Reduktion in der Mutante könnte in *sni<sup>l</sup>* zu einer drastischen Erhöhung von carbonylierten Proteinen führen. Dabei könnte es entweder zu einem allgemeinen oder zu einem spezifischen Anstieg der Carbonylierung einzelner Proteine kommen.



**Abbildung 4.18: Proteincarbonylgehalt in *w<sup>1118</sup>* und *sni<sup>l</sup>*-Fliegen.** A: Spektrophotometrische Messungen. In weisäugigen *sni<sup>l</sup>;cn<sup>1</sup>bw<sup>l</sup>*-Fliegen ist die Carbonylkonzentration nicht erhöht. B: Anti-Carbonyl-Westernblot. In Köpfen von *sni<sup>l</sup>*-Fliegen ist zwar der Gesamtcarbonylgehalt erhöht, es kommt jedoch nicht zur erhöhten Carbonylierung eines oder einiger spezifischer Proteine. Der in *sni<sup>l</sup>* gegenüber *w<sup>1118</sup>* erhöhte Gesamtcarbonylgehalt wird durch die Pigmentierung der *sni<sup>l</sup>*-Fliegen verursacht.



Auf dem Westernblot (Abbildung 4.18 B) kann jedoch kein besonders stark carbonyliertes Protein erkannt werden. Vielmehr scheinen in *sni<sup>1</sup>*- gegenüber *w<sup>1118</sup>*-Köpfen nahezu alle Proteine einen größeren Carbonylgehalt aufzuweisen. In Körpern tritt dieser Unterschied jedoch nicht auf (nicht gezeigt). Dieses Ergebnis bestätigt spektrophotometrische Messungen, wonach *sniffer*-Köpfe im Vergleich zu *w<sup>1118</sup>*-Köpfen einen ca. dreimal so hohen Carbonylgehalt besitzen (Grünwald, 2002). Untersuchungen in der gleichen Arbeit zeigen jedoch, dass rotäugige *sniffer*-Fliegen im Vergleich zu anderen rotäugigen Fliegen keinen erhöhten Carbonylgehalt haben. Dies legt eine Beteiligung der Augenpigmente am Messergebnis nahe.

Messungen in *sni<sup>1</sup>/Y; cn<sup>1</sup>,bw<sup>1</sup>*-Fliegen bestätigen diese Vermutung. Bei *cn<sup>1</sup>* und *bw<sup>1</sup>* handelt es sich um zwei Mutationen, die die Synthese der Augenpigmente stören. Die Doppelmutante ist daher weißäugig. Abbildung 4.18 A zeigt, dass der Carbonylgehalt in *sni<sup>1</sup>/Y; cn<sup>1</sup>,bw<sup>1</sup>*-Fliegen genau so hoch ist, wie in *w<sup>1118</sup>*-Fliege. Ferner konnte durch Immunhistochemische Untersuchungen gezeigt werden, dass es in der *sni<sup>1</sup>*-Mutante auch zu keinem Unterschied im Carbonylgehalt spezifischer Zellgruppen kommt (nicht gezeigt).

#### 4.2.6.2. Keine Veränderung der 4-HNE-Konzentration in gealterten *sni<sup>1</sup>*-Fliegen

Da in *sni<sup>1</sup>*-Fliegen keine Zunahme carbonylierter Proteine nachweisbar war, sollte als nächstes getestet werden, inwieweit die 4-HNE-Konzentration in der Mutante beeinflusst ist. Doorn und Kollegen konnten 2004 zeigen, dass die humane Carbonylreduktase (CR) *in vitro* in der Lage ist, 4-oxonon-2-enal in 4-HNE umzuwandeln (Doorn *et al.*, 2004). Sniffer ist zu dieser Carbonylreduktase zu 27,4% identisch, wobei alle funktionellen Domänen konserviert sind. Mittels Slotblot und anschließender immunzytochemischer Markierung und Quantifizierung sollte untersucht werden, ob Mutante und Wildtyp unterschiedliche Konzentrationen von 4-HNE-Adukten aufweisen. Wie in Abbildung 4.19 zu sehen ist, gibt es in gealterten *sni<sup>1</sup>*-Fliegen jedoch keine signifikante Veränderung von 4-HNE-Adukten.

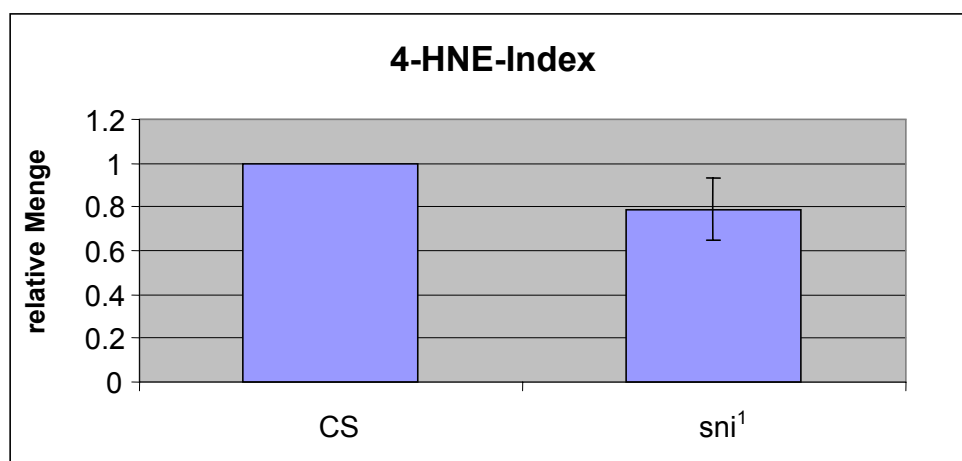


Abbildung 4.19: Slotblot-Analyse des relativen 4-Hydroxynonenalgehalts (4-HNE) in Köpfen 25 Tage alter CantonS- und *sni<sup>1</sup>*-Fliegen. Der relative 4-HNE-Gehalt in Köpfen von *sni<sup>1</sup>*- gegenüber CantonS-Fliegen ist nicht signifikant verändert.

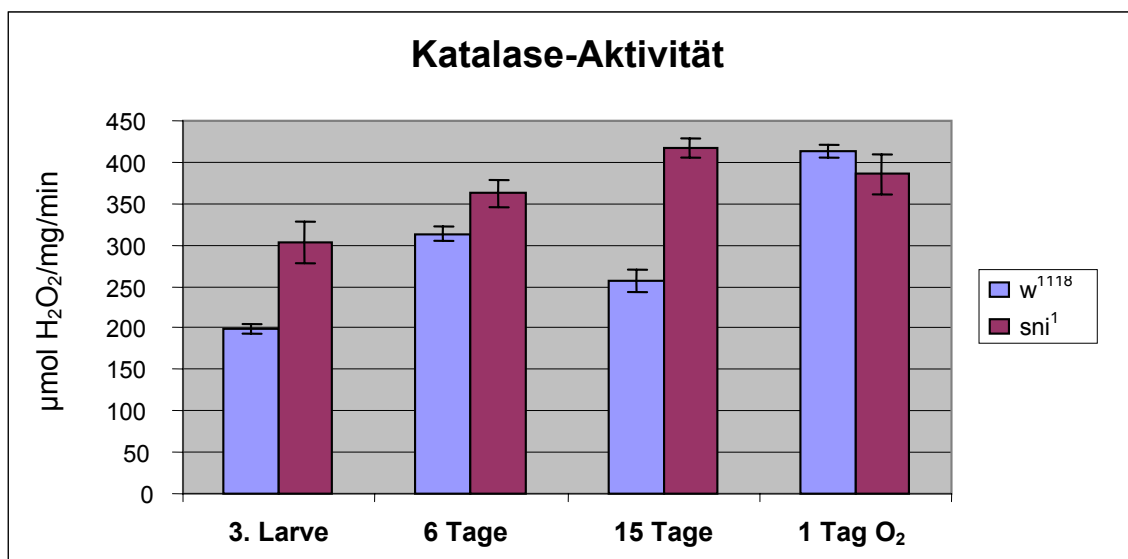


#### 4.2.6.3. Sniffer-Fliegen weisen eine erhöhte Katalase-Aktivität auf

Die Ergebnisse der Messungen des Carbonylgehalts und der Menge von gebildetem 4-HNE könnten darauf hindeuten, dass in der *sni<sup>l</sup>*-Mutante kein erhöhter allgemeiner oxidativer Stress auftritt. Wie in 2.1.2.4. gezeigt, deutet eine erhöhte Katalase-Aktivität ebenfalls auf oxidativen Stress hin. Daher sollte diese in den *sni<sup>l</sup>*-Mutanten genauer untersucht werden.

Dabei zeigte sich, dass Larven von *sni<sup>l</sup>*- im Vergleich zu *w<sup>1118</sup>*-Fliegen eine um ca. 30% erhöhte Katalase-Aktivität aufweisen (Abbildung 4.20). In jungen adulten Fliegen ist dieser Unterschied nicht so deutlich zu erkennen, in sechs Tage alten Fliegen wurde ein Unterschied von nur etwa 7% gemessen. In fünfzehn Tage alten Fliegen betrug er dagegen wieder 30% (siehe Abbildung 4.20). Die *sni<sup>l</sup>*-Fliegen leiden also vermutlich doch unter erhöhtem oxidativen Stress.

Wie bereits in 4.1.2.4. gezeigt, reagieren sowohl *w<sup>1118</sup>*- als auch CantonS-Fliegen auf Sauerstoffbegasung mit einer deutlichen Erhöhung der Katalase-Aktivität. Wie in Abbildung 4.20 zu erkennen ist, bleibt sie dagegen in *sni<sup>l</sup>*-Fliegen unverändert. *w<sup>1118</sup>*-Fliegen erreichen nach eintägiger Sauerstoffbegasung die gleiche Aktivität wie die Mutante. Möglicherweise kann die in *sni<sup>l</sup>* sowieso schon erhöhte Aktivität nach Sauerstoffbegasung nicht noch weiter erhöht werden, entweder, weil der erhöhte Sauerstoffstress von den Fliegen nicht richtig wahrgenommen werden kann, oder weil andere Enzyme limitierend für die antioxidative Abwehr sind und eine weitere Erhöhung der Katalase-Aktivität keinen weiteren Vorteil für die Zellen bedeuten würde.



**Abbildung 4.20: Katalase-Aktivität in *sni<sup>l</sup>* und *w<sup>1118</sup>*-Fliegen.** In Larven des dritten Larvenstadiums sowie in 6 und 15 Tage alten Fliegen weisen *sni<sup>l</sup>*-Mutanten im Vergleich zum Wildtyp eine erhöhte Katalase-Aktivität auf. Während in *w<sup>1118</sup>* nach einem Tag Sauerstoffstress die Katalase-Aktivität gegenüber 6 Tage alten Fliegen ansteigt, ist diese in der Mutante unverändert, oder nur leicht erhöht.

#### 4.2.7. Überexpression von Katalase oder/und Superoxiddismutase in *sni<sup>l</sup>*

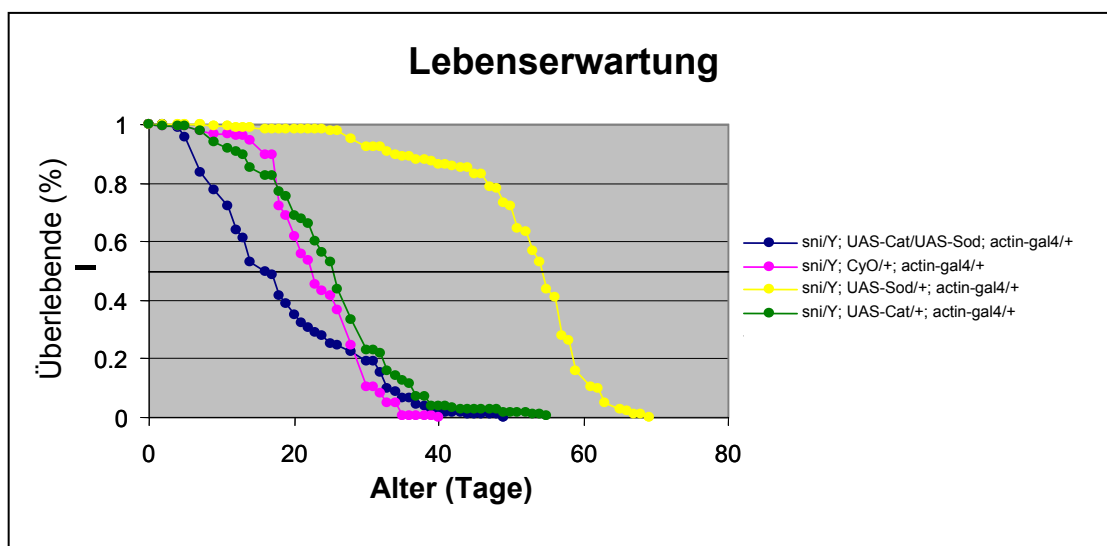
Wenn *sni<sup>l</sup>*-Fliegen nicht in der Lage sind, auf oxidativen Stress durch eine angemessene Aktivierung antioxidativer Enzyme zu reagieren, sollte die zusätzliche Überexpression von Katalase oder Superoxiddismutase die Fliegen möglicherweise vor Sauerstoffstress schützen.

##### 4.2.7.1. Überexpression von Katalase oder/und Superoxiddismutase-1 kann *sni<sup>l</sup>* nicht vor Sauerstoffhypersensitivität retten

Um dies zu überprüfen, wurde das bereits in 4.1.3. beschriebene *UAS-Katalase*-Konstrukt in allen Zellen der Mutante ektopisch exprimiert. Dadurch konnte jedoch keine Erhöhung der Lebenserwartung oder Verminderung der Neurodegeneration nach Sauerstoffstress erreicht werden. Dies könnte daran liegen, dass bereits die Superoxiddismutase nicht auf den erhöhten oxidativen Stress reagieren kann. Überexpression der humanen Superoxiddismutase-1 kann die Gesundheit der Fliegen jedoch auch nicht verbessern. Auch eine Koexpression der beiden Konstrukte führt zu keiner erhöhten Resistenz gegen O<sub>2</sub>-Stress.

Dies bedeutet, dass noch weitere in *sni<sup>l</sup>* fehlregulierte antioxidative Enzyme für die Abwehr sauerstoffbedingter Schäden benötigt werden könnten. Möglicherweise ist 99,5% Sauerstoffstress so stark, dass die zusätzliche Menge an Superoxiddismutase und Katalase unter diesen künstlichen Bedingungen immer noch nicht ausreicht, eine messbare Resistenz gegenüber Sauerstoff aufzubauen. Daher sollte im Folgenden die Überexpression der beiden antioxidativen Gene im *sni<sup>l</sup>*-Hintergrund unter normalen Sauerstoffbedingungen getestet werden.

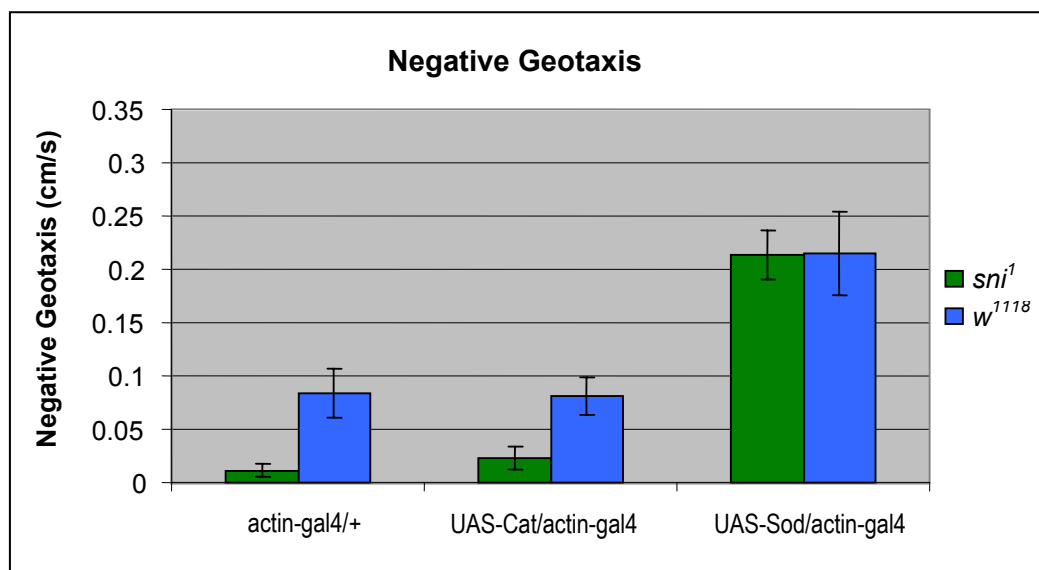
##### 4.2.7.2. Überexpression von *Sod1* rettet die Lebenserwartung und den Geotaxisphänotyp von *sni<sup>l</sup>* unter Normoxia-Bedingungen



**Abbildung 4.21: Modifizierung der Lebensspanne von *sni<sup>l</sup>* durch Überexpression antioxidativer Enzyme.** Die Überexpression der humanen Superoxiddismutase-1 kann die Lebenserwartung von *sni<sup>l</sup>*-Fliegen unter Normalbedingungen nahezu auf wildtypisches Niveau retten. Überexpression der Katalase zeigt keinen Effekt. Bei der Überexpression von *Sod1* und *Cat* hebt die Katalase die Wirkung der Superoxiddismutase auf. Zwischen Kontrollfliegen, die aus der *Sod*-Kreuzung und Kontrollfliegen, die aus der *Cat*-Kreuzung stammen besteht kein Unterschied (nicht gezeigt). Ihre Lebenserwartung entspricht der Lebenserwartung von *sni<sup>l</sup>*-Fliegen in anderen Versuchen (vgl. Botella *et al.*, 2004)

Wie in Abbildung 4.21 zu sehen ist, führt die Überexpression der humanen zytosolischen Superoxiddismutase zur Rettung der Lebenserwartung von *snl*<sup>1</sup>-Fliegen unter Normalbedingungen. Eine solche Rettung wird durch die Überexpression der Katalase nicht erreicht. Exprimiert man Katalase und Superoxiddismutase gemeinsam, hebt die Katalase den Effekt der *Sod*-Überexpression wieder auf.

Den gleichen Effekt kann man in Versuchen zur negativen Geotaxis feststellen (siehe Abbildung 4.22). *Sod*-überexprimierende Fliegen sind im Vergleich zu *actin-gal4*-Kontrollen hyperaktiv. Auch die Überexpression der Superoxiddismutase im *sniffer*-Hintergrund rettet die Aktivität nicht nur auf wildtypisches Niveau, sondern führt zu verstärkter negativer Geotaxis. Die Überexpression der Katalase hat dagegen weder im wildtypischen noch im *snl*<sup>1</sup>-Hintergrund einen Effekt. Die Koüberexpression von Superoxiddismutase und Katalase hebt den Effekt der *Sod*-Überexpression auch im Geotaxis-Experiment auf. Phillips und Kollegen konnten dies auch schon durch Überexpression der beiden Konstrukte in wildtypischen Fliegen beobachten (Phillips *et al.*, 2000). Dieser Befund könnte dadurch erklärt werden, dass die Überexpression der *Sod1* schützt, indem sie zu einer erhöhten intrazellulären H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Konzentration führt.



**Abbildung 4.22: Modifizierung der negativen Geotaxis in *snl*<sup>1</sup> durch Überexpression antioxidativer Enzyme.** *Snl*<sup>1</sup>-Fliegen weisen im Gegensatz zu *w*<sup>1118</sup>-Fliegen eine verringerte negative Geotaxis auf. Die Überexpression der Katalase kann diese nicht verändern. Überexpression der humanen Superoxiddismutase führt dagegen zu einer stark verstärkten Aktivität der Fliegen, unabhängig vom genetischen Hintergrund.

### 4.3. Microarrayanalysen

In den Punkten 4.1 und 4.2 konnte gezeigt werden, dass sowohl nach Sauerstoffstress als auch in der *sni<sup>l</sup>*-Mutante oxidativer Stress auftritt. Um die Funktion und Wirkungsweise antioxidativer Abwehrsysteme der Zellen genauer zu verstehen, wurden im Folgenden Unterschiede in der Genexpression nach O<sub>2</sub>-Begasung und in der *sni<sup>l</sup>*-Mutante näher untersucht. Außerdem sollten dadurch Hinweise auf die *in-vivo*-Funktion von Sniffer gewonnen werden.

#### 4.3.1. Einleitung

Die Analyse der Transkription ganzer Genome wird durch DNA-Microarrays ermöglicht (reviews: Lipshutz *et al.*, 1999, Maughan *et al.*, 2001). Dadurch können tausende von Genen zum selben Zeitpunkt unter unterschiedlichen experimentellen Bedingungen analysiert werden (Lockhart *et al.*, 1996). Microarrays wurden inzwischen in *Drosophila* erfolgreich zur Untersuchung von Expressionsunterschieden bei verschiedenen oxidativen Stressarten, wie H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-, Paraquat- und Tunicamycin-Stress, verwendet (Zou *et al.*, 2000; Girardot *et al.*, 2004). Eine weitere Studie beschäftigte sich mit durch molekularen Sauerstoff verursachtem Stress und Veränderung der Genexpression im Alter (Landis *et al.*, 2004). Die Genexpression von ca. 4000 Genen während des Lebenszyklus von Fliegen wurde von Arbeitman und Kollegen untersucht (Arbeitman *et al.*, 2002). Allen Studien gemeinsam ist jedoch die Verwendung ganzer Fliegen für die Präparation der RNA. Eine Studie zu den Expressionsunterschieden in neuronal angereichertem Gewebe fehlt dagegen bisher. Zudem führen Paraquat-, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- und Tunicamycin-Stress zu keiner allgemeinen Neurodegeneration (persönl. Mitteilung Jose Botella-Munoz, Bayersdorfer, 2005).

Daher wurden in dieser Arbeit mit Hilfe von Affymetrix-Chips in einem ersten Schritt die Transkriptmengen in Köpfen von *w<sup>1118</sup>*-Fliegen, die einen oder sechs Tage mit Sauerstoff begast worden waren, untersucht. In einem zweiten Schritt sollten Expressionsunterschiede in der sauerstoffhypersensitiven *sni<sup>l</sup>*-Mutante analysiert und diese anschließend mit den Ergebnissen der Sauerstoffexperimente verglichen werden.

Die in den einzelnen Microarrays hoch- bzw. herunterregulierten Gene sind im Anhang in den Tabellen A2.1-A2.8 dargestellt. Die Tabellen A2.1 bzw. A2.2 enthalten Gene, die nur nach Sauerstoffstress, die Tabellen A2.3 bzw. A2.4 Gene, die nur in der Mutante hoch-, bzw. herunterreguliert sind. In den Tabellen A2.5 und A2.6 sind die Gene dargestellt, die sowohl in *sni<sup>l</sup>*, als auch nach Sauerstoffbegasung hoch-, bzw. herunterreguliert sind. In Tabelle A2.7 sind Gene dargestellt, die sich wie *sniffer* verhalten, also im Sauerstoffstress hoch-, in der Mutante jedoch herunterreguliert sind. Tabelle A2.8 schließlich enthält Gene, die in der Mutante hoch-, nach Sauerstoffstress jedoch herunterreguliert sind.

### 4.3.2. Quantitative Vergleiche

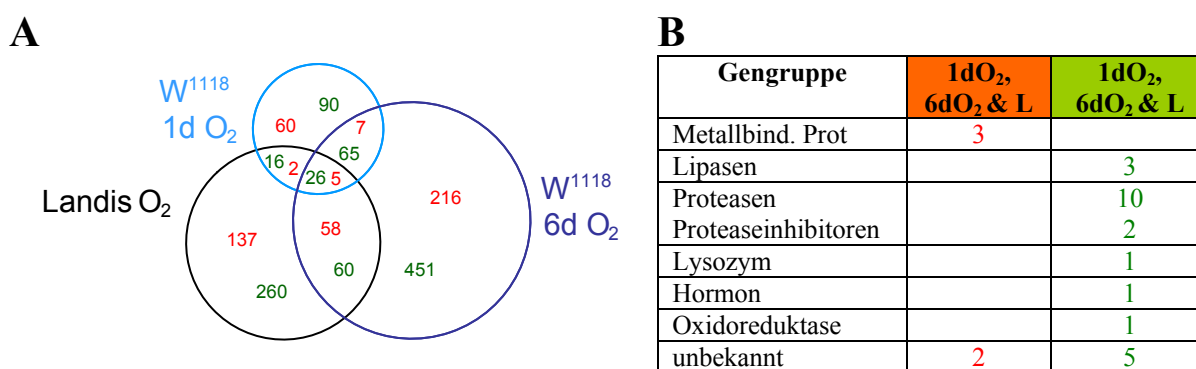
#### 4.3.2.1. Genexpressionsunterschiede in Köpfen von sauerstoffbegasteten $w^{1118}$ -Fliegen

Um den Einfluss von oxidativem Stress auf neuronal angereichertes Gewebe zu untersuchen, wurde gesamtRNA aus Köpfen von ungefähr 400 männlichen Fliegen isoliert. Dazu wurden folgende drei Gruppen analysiert: i) sieben Tage alte Fliegen, die anschließend 24 Stunden mit Sauerstoff begast wurden; ii) zwei Tagen alte Fliegen, die anschließend sechs Tage mit Sauerstoff begast wurden; iii) acht Tage alte Fliegen ohne  $O_2$ -Begasung (Kontrolle). Die Synthese der cRNA Sonden und ihre Hybridisierung sowie die Auswertung der Rohdaten der verwendeten GeneChip® Arrays der Firma Affymetrix wurden von der Firma KFB (Kompetenzzentrum für Fluoreszente Bioanalytik) in Regensburg durchgeführt.

Nach einem Tag Sauerstoffbegasung konnten 39,9%, nach sechs Tagen 45,8% und in den Kontrollen 41,2% der auf den GeneChips® vorhandenen Gene detektiert werden. Nach eintägiger Sauerstoffbegasung waren im Vergleich zur Kontrolle 73 Gene hoch- und 197 Gene herunterreguliert. Sechstägige Sauerstoffbegasung führte zur erhöhten Expression von 285 Genen und zur Verringerung der Expression von 602 Genen.

#### 4.3.2.2. Vergleich der beiden Microarrays nach $O_2$ -Begasung mit Daten aus der Literatur

Die durch die beiden Microarrays erhaltenen Daten sollten zunächst mit den von Landis und Kollegen veröffentlichten Ergebnissen verglichen werden. Im Unterschied zu den in dieser Arbeit mit Köpfen von  $w^{1118}$ -Fliegen durchgeführten Microarrays verwendeten Landis und Kollegen Nachkommen einer Kreuzung zwischen OregonR und  $rtTA(3)E2$ . Die daraus geschlüpften Männchen wurden drei Tage gealtert und anschließend sieben Tage einer 100%igen Sauerstoffatmosphäre ausgesetzt (50% Überlebende; Landis *et al.*, 2004). Die von Landis und Kollegen veröffentlichten Genlisten wurden in die in dieser Arbeit erstellten Tabellen integriert.



**Abbildung 4.23. : Vergleich von Microarray-Daten nach Sauerstoffstress.**  $w^{1118}$  1d  $O_2$ : Genexpression in Köpfen von acht Tage alten  $w^{1118}$ -Männchen, die einen Tag mit Sauerstoff gestresst wurden, verglichen mit der in Köpfen von acht Tage alten Kontrollfliegen;  $w^{1118}$  6d  $O_2$ : Genexpression in Köpfen von acht Tage alten  $w^{1118}$ -Männchen, die sechs Tage mit Sauerstoff gestresst wurden, verglichen mit der in Köpfen von acht Tage alten Kontrollfliegen; Landis  $O_2$ : (Tabelle aus „supporting table1“, Landis *et al.*, 2004); Rote Zahlen: Anzahl hochregulierter Gene; grüne Zahlen: Anzahl herunterregulierter Gene. B: Gengruppen, die in allen drei Microarrays verändert reguliert waren.

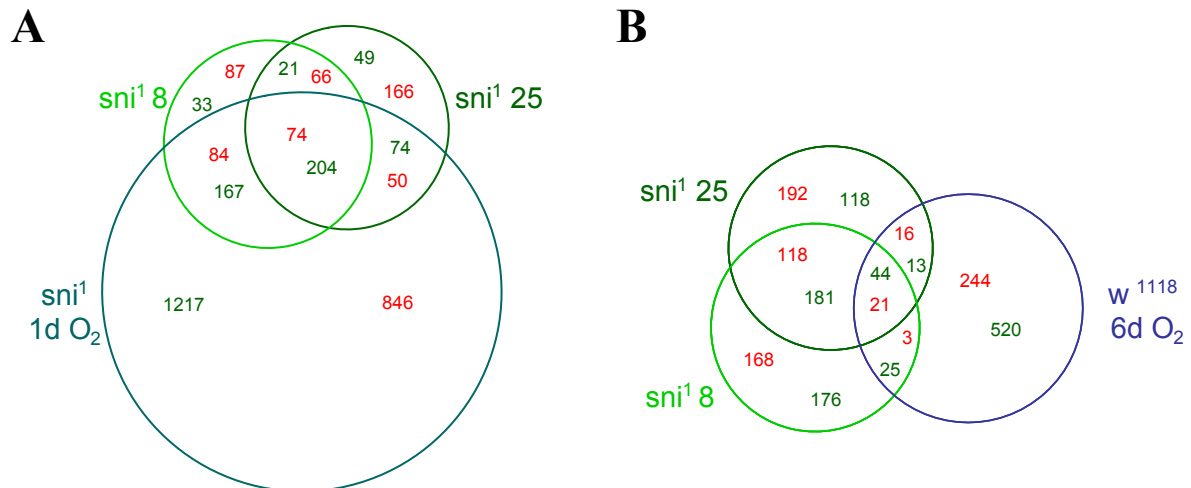
In einem Schnittdiagramm (Abbildung 4.23 A) können die Gemeinsamkeiten der drei

Microarrays verglichen werden. Landis und Kollegen beschreiben 205 hoch- und 388 herunterregulierte Gene. Ähnlich wie bei den in dieser Arbeit durchgeführten Microarrays sind also fast doppelt so viele Gene herunter- wie hochreguliert, wobei 14% (86 Gene) der nach sechs Tagen herunterregulierten und 22% (62 Gene) der hochregulierten Gene auch in Landis Microarrays erhöht bzw. reduziert waren. Die Expression von 18 weiteren Genen war sowohl bei Landis, als auch nach kurzer Sauerstoffbegasung verändert. Nach einem bzw. sechs Tagen Sauerstoffstress kommt es in Köpfen zur gemeinsamen Reduktion von 91 Genen, nur 11 Gene waren erhöht. Diese Gene spiegeln vermutlich eine anhaltende Antwort auf den Sauerstoffstress wieder. In allen drei Microarrays waren nur *CG18522*, *l(3)02640*, *Fer1HCH*, *Fer2LCH* und *MtnA* gemeinsam erhöht und 26 Gene reduziert. Wie in Abbildung 4.23 B zu erkennen ist, sind die größten in allen drei Microarrays herunterregulierten Gengruppen, die Gruppen der Proteasen und Lipasen. Daneben waren eine Oxidoreduktase, ein Lysozym und das Hormon Acp53Ea stets herunterreguliert. Die einzelnen hochregulierten Gene sind im Anhang in den Tabellen A2.1, A2.3 und A2.7, die herunterregulierten Gene in den Tabellen A2.2, A2.6 und A2.8 dargestellt.

Neben den von Landis und Kollegen durchgeführten Experimenten wurde 2004 von Girardot und Kollegen eine weitere Expressionsanalyse nach oxidativem Stress veröffentlicht. Sie benutzten ganze CantonS-Fliegen, die mit Paraquat, Tunicamycin oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> behandelt wurden. Die in BMC Genomics veröffentlichte Gesamttabelle, die 1343 Gene enthält, die nach mindestens einer Stressart erhöht sind, wurde ebenfalls unverändert in die Tabellen im Anhang integriert (siehe Tabellen A2.1-A2.8 im Anhang) (Girardot *et al.*, 2004). Die Erstellung eines Schnittdiagramms, war jedoch nicht möglich, da die Autoren keine Einzeltabellen angeben, aus denen die signifikant erhöhten Gene für einzelne Stressfaktoren erkenntlich sind. Aus den Tabellen im Anhang ist jedoch ersichtlich, dass sich viele der in dieser Arbeit beschriebenen Gene unter anderen Stressbedingungen ähnlich verhalten.

#### 4.3.2.3. Genexpressionsunterschiede in Köpfen von *sni*<sup>l</sup>-Fliegen

Für Untersuchungen des Zusammenhangs von oxidativem Stress und Neurodegeneration eignet sich am besten eine sauerstoffhypersensitive Mutante mit neurodegenerativem Phänotyp. Zum einen sollten in ihr antioxidative Schutzsysteme verstärkt exprimiert werden; durch Vergleich der Genexpression nach Sauerstoffstress und in der Mutante könnten dadurch bisher unentdeckte, wichtige Schutzsysteme identifiziert werden. Auf der anderen Seite könnte die Mutation aber auch dazu führen, dass bestimmte Schutzsysteme in der Mutante nicht mehr funktionieren. Solche Gene sollten dann nach Sauerstoffbegasung hochreguliert sein, in der Mutante jedoch nicht. Die sauerstoffhypersensitive *sni*<sup>l</sup>-Mutante bietet sich für diese Untersuchungen an. Die Expressionsanalysen könnten dabei auch weitere Hinweise auf die Funktion des *sniffer*-Gens liefern. Für die Microarrays wurde RNA aus Köpfen von acht und 25 Tage alten *sni*<sup>l</sup>-Fliegen mit entsprechender RNA aus CantonS-Fliegen verglichen. Eine weitere RNA-Probe von sieben Tage alten *sni*<sup>l</sup>-Fliegen, die anschließend einen Tag mit Sauerstoff gestresst wurden, wurde mit den Daten der acht Tage alten CantonS-Fliegen verglichen.



**Abbildung 4.24: Gemeinsam regulierte Gene in unterschiedlichen Microarrays.** A: Vergleich der drei sniffer Microarrays. B: Vergleich der sniffer Microarrays nach 8 und 25 Tagen mit dem Microarray mit 6 Tage mit Sauerstoff gestressten *w<sup>1118</sup>*-Fliegen; sniffer 8 bzw. sniffer 25: Expression in Köpfen von 8 bzw. 25 Tage alten sniffer-Fliegen verglichen mit der in Köpfen von CantonS-Fliegen des selben Alters; sniffer 1d O<sub>2</sub>: Expression in Köpfen von 8 Tage alten sniffer-Fliegen, die einen Tag mit Sauerstoff gestresst wurden verglichen mit der in Köpfen 8 Tage alter CantonS-Fliegen; *w<sup>1118</sup>* 6d O<sub>2</sub>: Expression in Köpfen 8 Tage alter *w<sup>1118</sup>*-Fliegen, die sechs Tage mit Sauerstoff gestresst waren, verglichen mit 8 Tage alten *w<sup>1118</sup>*-Kontrollfliegen; Rote Zahlen: Anzahl hochregulierter Gene; grüne Zahlen: Anzahl herunterregulierter Gene

Wie in Abbildung 4.24 A zu sehen ist, waren in *sniffer*-Fliegen nach acht Tagen 311 und nach 25 Tagen 356 Gene hochreguliert, 140 (45%) davon sowohl nach acht, als auch nach 25 Tagen. Herunterreguliert waren nach 8 Tagen 425 Gene, nach 25 Tagen 348 Gene, 225 (53%) davon sowohl nach 8, als auch nach 25 Tagen. Werden *sniffer*-Fliegen einen Tag lang mit Sauerstoff begast kommt es zu einer veränderten Genexpression von 2716 Genen. 24% (653 Gene) davon waren in einem der beiden anderen Microarrays entsprechend verändert. Gengruppen, die in allen drei Microarrays entsprechend reguliert waren, sind in Abbildung 4.25 dargestellt. Darunter sind vermutlich die Gene zu finden, die direkt in Folge der Mutation in *sniffer* in ihrer Expression verändert sind. Auffällig ist dabei die große Anzahl von Genen die vermutlich der Entgiftung der Zellen dienen, (CytochromeP450, Glutathion-S-Transferasen, UDP-Glucuronosyl/Glycosyltransferasen). Gemeinsam herunterreguliert ist eine große Gruppe von antimikrobiellen Peptiden, Lipasen und Proteasen.

Unter den Genen, die nach Sauerstoffbegasung von *sniffer* und in gealterten Mutanten entsprechend reguliert sind, befinden sich vermutlich die Gene, die das Fortschreiten der Krankheit in den Fliegen widerspiegeln. Bei den Genen, die weder in jungen noch alten Mutanten, aber nach Sauerstoffstress verändert sind, handelt es sich um Gene, die den besonders schlechten gesundheitlichen Zustand der Fliegen nach Sauerstoffbegasung widerspiegeln. Wahrscheinlich kommt es in diesen Fliegen zu einem massiven Zusammenbruch des zellulären Metabolismus. Eine detaillierte Auswertung dieser Gengruppe erscheint deshalb derzeit nicht sinnvoll zu sein.

Gengruppe	hochreguliert in sni8, sni25 & s1dO <sub>2</sub>	herunterreguliert in sni8, sni25 & s1dO <sub>2</sub>
Proteolyse	1	14
Antimikrobielle Peptide	1	10
Lipasen (Fettsäure Metabolismus)	3	6
CytochromeP450	9	5
Gluthion-S-Transferasen	3	2
UDP-Glucuronosyl/Glycosyltransferase	2	1
Chaperone/Hitzeschockproteine		8
Signaling/Translation/Transkription	11	16
Transportproteine	2	11
Zytoskelett	3	4
Odorant/Pheromon-bindende Proteine		6
DNA-Reparatur (photorepair)	1	
Purinbasenmetabolismus	3	
THF-Biosynthese	2	1
Sonstige Enzyme	8	34
Sonstige	8	13
unbekannt	13	66

Abbildung 4.25: Gengruppen, die in allen *sni<sup>l</sup>*-Microarrays hoch- bzw. herunterreguliert waren.

#### 4.3.2.4. Vergleich der *sni<sup>l</sup>* Microarrays mit dem Microarray nach sechs Tagen Sauerstoffstress

Gene, die dem allgemeinen Schutz vor oxidativen Schäden dienen, sollten sowohl in der *sni<sup>l</sup>*-Mutante, als auch nach Sauerstoffstress hochreguliert sein. Die Expression von Genen, die den Fliegen unter Stressbedingungen schaden, sollte dagegen jeweils reduziert sein.

Gengruppe	hochreguliert in sni8, sni25 & 6TO <sub>2</sub>	herunterreguliert in sni8, sni25 & 6TO <sub>2</sub>
CytochromeP450	5	1
Glutathion-S-Transferase	1	
UDP-Glycosyltransferase	1	
Tetrahydrofolatsynthese	3	
Zytoskelett	1	
Antimikrob. Peptide (+ Lysozym)	1	3
Proteaseinhibitor		2
Signaling/Translation	1	5
Odorant/Pheromon bindend		4
Acetylcholinesterase		1
Vesikeltransport		2
Enzyme	1	6
unbekannt	4	18

Abbildung 4.26: Gengruppen, die in jungen und alten *sni<sup>l</sup>*-Fliegen und nach sechstägiger Sauerstoffbegasung hoch- bzw. herunterreguliert waren.

Wie in Abbildung 4.24 B dargestellt, sind 8% (25 Gene) der in jungen *sniffer*-Fliegen hochregulierten und 16% (69 Gene) der herunterregulierten Gene auch nach Sauerstoffstress entsprechend verändert. In alten Fliegen verhalten sich 11% (38 Gene) der hochregulierten bzw. 16% (57 Gene) der herunterregulierten Gene wie in den sauerstoffgestressten Fliegen. 7% (21 Gene) der in jungen Fliegen hochregulierten, bzw. 10% (44 Gene) der herunterregulierten Gene verhalten sich in allen Microarrays gleich. In Abbildung 4.26 sind die Gengruppen dargestellt, die in allen drei Microarrays entsprechend reguliert waren.



Auch hier ist eine Gruppe hochregulierter Entgiftungsenzyme (CytochromeP450, Glutathion-S-Transferase, UDP-Glycosyltransferase) auffällig. Daneben sind sowohl in *sniffer*-Fliegen als auch in sauerstoffbegasteten Fliegen eine Reihe von Genen, die für Enzyme kodieren, die an der Tetrahydrofolatbiosynthese beteiligt sind, hochreguliert. Sowohl in *sniffer*, als auch nach Sauerstoffstress waren einige antimikrobielle Peptide und Proteinaseinhibitoren herunterreguliert. Die Funktion eines großen Teils gemeinsam regulierter Gene ist jedoch unbekannt.

#### 4.3.3. Vergleiche ausgesuchter Gengruppen

Die bisherigen Vergleiche zeigen, dass ca. 10% der in *sni*<sup>l</sup> veränderten Gene auch nach Sauerstoffstress entsprechend verändert sind. Ausgesuchte Gengruppen, die in den einzelnen Experimenten hoch- oder herunterreguliert waren, sollen im Folgenden näher besprochen werden. Die Daten wurden dafür nach den in der Flybase angegebenen Funktionen sortiert. In die in dieser Arbeit gezeigten Tabellen wurden Daten aus den Microarrays von Landis und Girardot zu oxidativem Stress und Irving und DeGregorio zu bakteriellen Infektionen integriert (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004; DeGregorio *et al.*, 2001; Irving *et al.*, 2001).

Eine ausführliche Untersuchung aller in den Microarrays veränderter Gengruppen hätte den Rahmen dieser Arbeit gesprengt. Besonderes Augenmerk wurde deshalb auf Gene, die der Entgiftung, Abwehr oder Reparatur oxidativer Schäden dienen, sowie Mitglieder wichtiger biochemischer Biosynthesewege, die der Bildung antioxidativer Moleküle oder der Reparatur geschädigter Moleküle dienen könnten, gelegt. Weitere auffällige Gruppen sollen im Folgenden kurz angesprochen werden. Entsprechende Tabellen sind im Anhang abgebildet.

##### 4.3.3.1. Verschiedene nach oxidativem Stress in ihrer Expression veränderte Gengruppen

###### 4.3.3.1.1. Zytoskelett

Etliche Gene für Bestandteile des Zytoskeletts sind in ihrer Expression verändert. Die Daten dazu sind im Anhang Tabelle A3.2 abgebildet. Gene, die mit dem Actin-Zytoskelett assoziiert sind, sind rot, solche, die mit Microtubuli assoziiert sind, gelb, Gene, die mit Myosin assoziiert sind, orange und solche, die das Zytoskelett im Allgemeinen betreffen, rosarot markiert. Die meisten Gene sind nur in einem der Microarrays hoch- bzw. herunterreguliert. In allen *sni*<sup>l</sup>-Microarrays auffällig stark hoch reguliert ist nur das mikrotubulibindende Gen *Map205*, dessen genaue Funktion aber bisher unbekannt ist.

###### 4.3.3.1.2. Transport durch Zellmembranen

Sowohl in der Mutante als auch nach Sauerstoffstress kommt es zur Veränderung der Expression einer Reihe von Kanälen und Carriern. Ihre Aufgaben sind unter anderem die Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts, die Reizweiterleitung und die Versorgung mit Ionen und Nährstoffen. Die veränderten Gene sind im Anhang in Tabelle A3.2 dargestellt.

#### 4.3.3.1.3. Signalweiterleitung, Transkriptions- und Translationsfaktoren

Sowohl in der Mutante, als auch nach Sauerstoffstress sind zahlreiche Rezeptoren und signalverarbeitende Proteine sowie Transkriptions- und Translationsfaktoren in ihrer Expression verändert. Die entsprechenden Gene sind im Anhang in den Tabellen A3.3 – A3.5 aufgeführt.

#### 4.3.3.1.4. Enzyme

Enzyme, die in keinem der folgenden Punkte näher behandelt werden, sind im Anhang in Tabelle A3.6 dargestellt. Besonders erwähnt sollen hier nur die beiden Cu/Zn-Superoxid-dismutasen *sh3β* und *CG31030* werden, die in der *sn<sup>i</sup>*-Mutante in ihrer Expression reduziert sind. Die Reduktion der Katalase (Cat) nach oxidativem Stress wurde mit dem Lightcycler nicht bestätigt.

#### 4.3.3.1.5. Odorant bindende Proteine und Geruchsrezeptoren

Wie in Tabelle A3.7 im Anhang zu sehen ist, kommt es in der *sn<sup>i</sup>*-Mutante zu einer deutlichen Herunterregulation von acht bis neun der 51 in *Drosophila* bekannten Odorant-bindenden Proteine (*Obp*) und einem der fünf Pheromonbindepotein-Verwandten (*Pbprp*). Obps und Pbprps kommen normalerweise in hoher Konzentration in der flüssigen Lymphe, die die Dendriten der olfaktorischen Rezeptor Neuronen umgibt, vor. Sie transportieren vermutlich hydrophobe Geruchsmoleküle wie z.B. Pheromone oder Futtergerüche aus der Umgebung zu den passenden Odorant-Rezeptoren. Diese G-Protein-gebundenen Rezeptoren befinden sich auf den Dendriten der olfaktorischen Rezeptor-Neuronen. Daneben gibt es auch Obps die in nichtsensorischen Geweben vorkommen und möglicherweise verschiedene kleine hydrophobe Moleküle transportieren (Hekmat-Skafé *et al.*, 2002; Graham *et al.*, 2001). Daneben sind in jungen Mutanten einige olfaktorisch spezifischen Gene, deren vermutete Funktion in der Flybase als „Pheromon bindend“ angegeben ist, hochreguliert.

Wie im Anhang in Tabelle A3.7 zu erkennen ist, sind vier der in *sniffer* herunterregulierten *Obps* und *Pbprp2* auch nach Sauerstoffstress reduziert. Dagegen waren nach Sauerstoffbegasung acht Geruchsrezeptoren (*Or*) in ihrer Expression erhöht. Da die olfaktorischen Nervenzellen vermutlich besonders sensitiv für oxidativen Stress sind, könnten die Expressionsunterschiede auf das Absterben dieser Nervenzellen zurückzuführen sein. Möhle konnte jedenfalls zeigen, dass *sniffer* in den Antennen besonders stark exprimiert ist (Möhle, 2001).

#### 4.3.3.1.6. Proteasen

In den verschiedenen Microarrays kommt es zu einer auffälligen Veränderung der Expression verschiedener Proteasen. So ist nach Sauerstoffstress eine Gruppe von Proteasen reduziert, die in der Flybase als „serine type endopeptidases“ bezeichnet werden und/oder Trypsin- oder Chymotrypsin-Aktivität aufweisen (siehe Anhang Abbildung A3.8, gelb markierte Gene). Die meisten dieser Gene wurden auch in den Microarrays von Landis und Kollegen und Girardot und Kollegen nach oxidativem Stress als herunterreguliert beschrieben.

In der *sn<sup>i</sup>*-Mutante kommt es dagegen im Alter zu einer deutlichen Hochregulation dieser

Gene. Eine solche Hochregulation wurde auch von Irving und Kollegen und DeGregorio und Kollegen nach bakterieller Infektion beobachtet (Irving *et al.*, 2001; DeGregorio *et al.*, 2001). Neben Enzymen mit Endothelin Konvertierungs-Funktion und einigen anderen Peptidasen waren nach Sauerstoffstress fünf weitere „serine type endopeptidasen“ in ihrer Expression erhöht.

In der Mutante sind ebenfalls mehrere Enzyme mit „serine type endopeptidase“ oder Chymotrypsin und/oder Trypsin-Aktivität herunterreguliert. Außerdem sind besonders viele Untereinheiten des Proteasomenkomplexes reduziert (violett markierte Gene). Daneben kommt es in der Mutante zur veränderten Expression von Ubiquitin-konjugierenden Enzymen, Ubiquitin-Ligasen und Ubiquitin-spezifischen Proteasen (rot markierte Gene).

#### 4.3.3.1.7. Antimikrobielle Peptide und Enzyme

Gen-Symbol	Molekulare Funktion	diese Arbeit								Landis 2004		Girardot et al. 2004				bak
		s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T		
ird5	immune response deficient 5	0.7	1.1	0.8	1.0	2.0	1.4	0.9								
TeplI	Thiolester containing protein II	3.5	1.4	2.8	0.8	0.8	1.7	3.7								
Dpt	Diptericin	2.1	7.0	1.1	0.9	3.7	16.0	4.9	1.3	7.0						HG
DptB	Diptericin B	1.4	8.0	0.9	0.7	2.6	9.2	1.7	5.4	93.9						I
Mtk	Melchikowin	2.0	9.8	1.9	0.7	0.4	7.0	1.4	3.5	18.0						HG
CecA2	Cecropin A2	1.4	6.1	1.0	0.2	1.5	11.3	2.6	1.4	2.3						HG
CecA1	Cecropin A1	2.0	5.3	3.2	0.8	1.6	9.8	3.7	1.3	2.2						HG
PGRP-SD	peptidoglycan recognition protein-SD	2.0	2.1	1.4	0.9	1.3	1.9	1.9	1.1	2.6						I
LysE	Lysozyme E	0.8	1.9	2.5	0.9	0.8	2.5	1.1								
LysB	Lysozyme B	1.1	1.7	3.0	1.0	0.7	2.1	1.2								
Anp	Andropin	2.3	5.3	3.2	0.9	0.5	4.3	1.5	1.5	1.0						
LysD	Lysozyme D	1.0	2.3	2.0	0.9	0.5	2.6	1.1								
LysC	Lysozyme C	1.1	2.6	1.9	0.9	0.8	1.7	0.8	-1.1	-1.0						
CecC	Cecropin C	5.3	2.5	7.0	0.9	2.3	8.6	12.1								HG
CecC	Cecropin C	0.8	2.1	0.6	1.3	4.6	3.7	1.4								
Dro	Drosocin	1.3	8.0	1.1	1.0	1.7	13.0	1.9	1.3	21.9						HG
AttC	Attacin-C	1.3	8.0	1.1	0.6	2.6	14.9	2.5	1.7	6.8						HG
PGRP-SB1	peptidoglycan recognition protein SB1	0.8	2.3	0.7	0.7	0.8	3.2	1.0	-2.0	4.2	0.19	0.34	1.50	1.69	1	I
AttB	Attacin-B	0.4	2.3	1.6	0.7	2.3	7.0	1.4	3.2	6.0	1.40	1.00	1.88	3.42	HG	
PGRP-SC2	peptidoglycan recognition protein SC2	0.2	0.6	0.2	0.5	0.6	6.1	2.1	-54.3	-2.5	0.37	0.54	0.86	0.29	I	
Def	Defensin	0.2	0.4	0.3	1.7	1.4	4.3	2.0	1.6	10.4						HG
AttA	Attacin-A	0.1	0.1	0.2	0.8	2.3	2.3	1.4	2.9	4.7	1.34	0.87	1.42	2.93	HG	
TotM	Turandot M	0.1	0.0	0.5	0.8	0.6	0.3	1.3	1.8	5.0						
CG16756	lysozyme activity	0.6	0.6	0.4	0.6	0.5	0.9	0.9	-2.0	-1.1	0.46	0.55	0.91	0.90		
to	takeout	0.0	0.0	0.0	0.9	0.9	1.4	0.8	-1.3	-1.3	0.62	0.69	0.90	0.95		
Sr-CI	Scavenger receptor class C, type I	0.4	0.5	0.4	1.2	1.1	1.1	1.2								
LysP	Lysozyme P	0.1	0.5	0.2	1.1	1.6	3.5	0.8	1.6	-1.1						
IM2	Immune induced protein 2	0.7	0.8	0.6	1.1	0.5	1.1	0.8	2.1	2.3						
dro5	drosomycin-5	0.7	0.8	0.3	1.2	0.6	0.8	0.8	-1.5	1.8	0.56	0.49	0.98	1.15		
Thor	Thor	0.6	0.9	1.1	0.7	0.4	1.2	0.8	2.0	1.2	2.88	2.31	1.46	1.47		
IM10	Immune induced molecule 10	0.5	0.7	0.7	0.9	0.7	1.3	0.9	2.6	3.8	0.90	1.03	1.78	1.18		
spz	spatzle	0.8	0.7	1.1	1.3	1.1	0.9	1.1	1.1	1.2	1.67	1.02	0.99	1.11		
AttD	Attacin-D	1.1	0.1	1.5	4.0	1.7	1.7	34.3	1.2	1.4						HG
Drs	Drosomycin	1.1	0.7	0.9	0.7	0.4	1.1	1.7	2.3	3.8						HG
IM4	Immune induced protein 4	1.1	1.3	1.1	1.1	0.6	0.9	0.8			0.60	0.82	1.26	1.06		

**Abbildung 4.67: Differenzielle Expression von Genen, die für antimikrobielle Peptide und Enzyme kodieren.** Die molekulare Funktion der antimikrobiellen Peptide ist nicht näher bekannt. In der Spalte „bak“ werden Gene rot hervorgehoben, die nach bakterieller Infektion hochreguliert sind (I: Irving *et al.*, 2001; G: DeGregorio *et al.*, 2001). Legende, siehe Anhang Seite 162.

Neben vielen Proteasen und Peptidasen ist in den Microarrays eine auffällige Anzahl an antimikrobiellen Peptiden in ihrer Expression verändert. Die meisten Gene sind im Alter sowohl in der Mutante als auch in CantonS hochreguliert (Abbildung 4.27). Einige davon, wie *Dpt*, *DptB*, *AttA*, *AttB* und *AttC*, sind auch nach Sauerstoffstress erhöht. Für diese Gene wurde bereits von Landis und Kollegen eine Erhöhung nach Sauerstoffbegasung beschrieben. Die Gene *Dpt* und *DptB* waren auch in der *sniffer*-Mutante in ihrer Expression erhöht.

Eine Reihe von Genen, wie z.B. *CekA1*, *CekA2*, *PGRP-SG* und *Mtk*, war nur in der Mutante erhöht. Ein großer Teil davon wird nach einer bakteriellen Infektion hochreguliert (Irving *et al.*, 2001; DeGregorio *et al.*, 2001). Allerdings war die Expression von ca. zehn weiteren antimikrobiellen Peptiden, wie z.B. *TotM*, *AttA*, *to* und *Def*, in der *snl*<sup>1</sup>-Mutante sehr stark

verringert. Mit Ausnahme von *Def* und *AttA* wurde weder von Irving noch von DeGregorio eine veränderte Expression dieser Gene in Folge einer bakteriellen Infektion beschrieben (vergleiche dazu Abbildung 4.27, Spalte: bakterielle Infektion; Irving *et al.*, 2001; DeGregorio *et al.*, 2001).

#### 4.3.3.2. Allgemeiner Stoffwechsel

##### 4.3.3.2.1. Atmungskette

Sauerstoffstress führt bei längerer O<sub>2</sub>-Begasung offensichtlich zu einer verminderten Expression von Genen der Atmungskette (Abbildung 4.28). Davon sind NADH-Ubiquinon-Oxidoreduktasen (Komplex I) ebenso wie Ubiquinon-Cytochrom-c Reduktasen (Komplex III) betroffen. Komplex I und Komplex III gelten innerhalb der Atmungskette als Hauptentstehungsorte von Superoxidradikalen (review: Harper *et al.*, 2004). Eine Reduktion der Enzyme der Atmungskette konnten Landis und Kollegen auch im Alter feststellen (Landis *et al.*, 2004).

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T
CG9603	cytochrome-c oxidase	0.87	1.00	0.81	1.15	0.71	0.81	0.87	-1.3	-1.3				
CG3446	NADH dehydrogenase	0.81	1.00	0.71	0.87	0.71	0.87	0.81	-1.2	-1.6				
CG11015	cytochrome-c oxidase	0.76	1.07	0.71	0.93	0.71	0.76	0.76	-1.2	-1.7				
CG6666	succinate dehydrogenase	1.15	0.81	0.81	0.87	0.71	0.81	1.15	-1.2	-1.5				
CG8680	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.76	0.93	0.71	1.15	0.71	0.81	0.76	-1.0	-1.6				
CG18624	NADH dehydrogenase	0.76	0.87	0.76	1.07	0.66	0.76	0.76	-1.3	-1.6				
cype	cytochrome-c oxidase	0.87	0.93	0.76	1.07	0.57	0.81	0.87	-1.1	-1.6				
CG7712	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.81	0.93	0.54	1.00	0.66	0.81	0.81	-1.1	-1.7	0.66	0.71	0.84	0.83
CG11455	NADH dehydrogenase	0.87	0.81	0.38	1.00	0.62	0.76	0.87	-1.1	-1.4	0.65	0.68	0.91	0.90
CG3214	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.76	0.81	0.33	1.07	0.66	0.76	0.76	-1.0	-1.9	0.65	0.73	1.05	0.92
CoVa	cytochrome-c oxidase	0.76	1.15	0.71	1.07	0.71	0.81	0.76	-1.1	-1.8				
CG3192	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.71	1.00	0.66	0.87	0.66	0.76	0.71	-1.4	-1.8				
CG3621	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.71	0.87	0.47	0.87	0.71	0.81	0.71	-1.2	-2.0				
ax	ubiquinol-cytochrome-c reductase activity;	0.87	0.93	0.62	1.41	0.66	0.87	0.87	-1.1	-1.7				
ax	ubiquinol-cytochrome-c reductase activity;	0.81	1.00	0.57	1.41	0.76	0.87	0.81	-1.1	-1.7				
RFeSP	ubiquinol-cytochrome-c reductase	0.76	1.23	0.71	0.87	0.76	0.81	0.76	-1.0	-1.9				
CG12400	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.71	0.93	0.54	1.15	0.76	0.81	0.71	-1.0	-1.7				
CG10320	NADH dehydrogenase	0.71	1.00	0.66	1.00	0.81	0.87	0.71	-1.1	-1.3	0.63	0.77	0.86	0.92
Pdsw	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.71	1.00	0.50	0.93	0.87	0.87	0.71	-1.1	-1.4				
CG12203	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.76	1.07	0.47	1.00	0.66	0.81	0.76	-1.2	-1.4				
li(3)neo18	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.93	1.15	0.71	0.87	0.87	0.87	0.93	-1.1	-1.3				
ND23	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.87	0.81	0.71	1.15	0.66	0.76	0.87	-1.1	-1.6				

#### Legende:

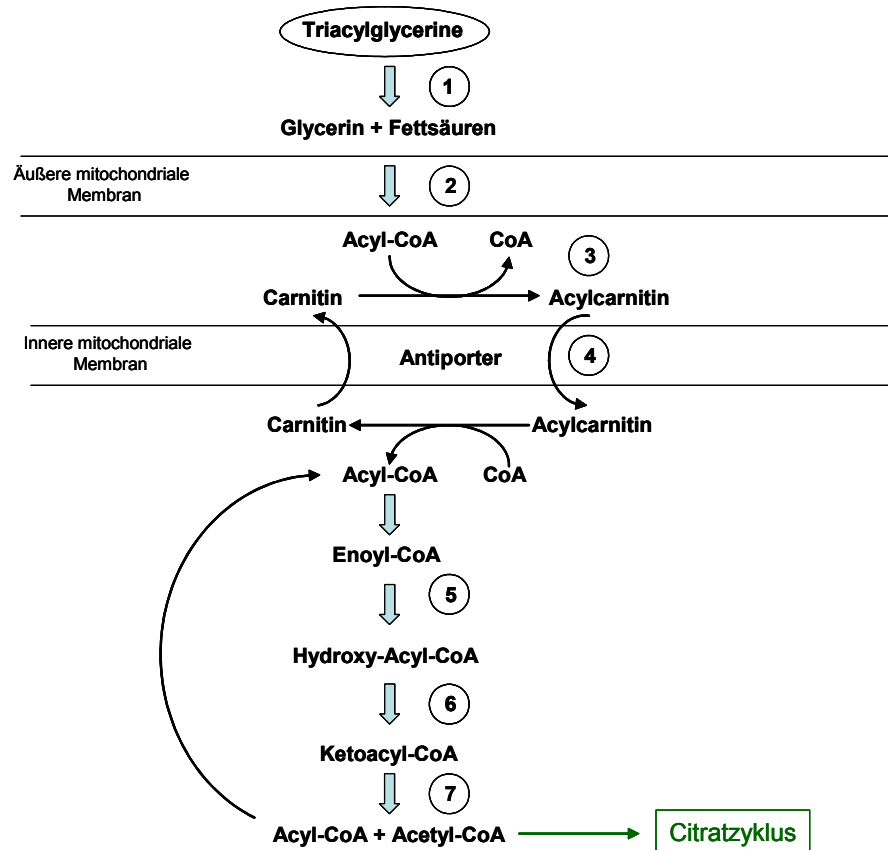
CG8680	respiratory chain complex I
CG6666	respiratory chain complex II
ax	respiratory chain complex III
CG11015	Cytochrome c oxidase (complex IV)

**Abbildung 4.28: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der mitochondrialen Atmungskette kodieren.** Keines der gezeigten Gene war in den bakteriellen Microarrays verändert. Allgemeine Legende, siehe Anhang Seite 162.

##### 4.3.3.2.2. $\beta$ -Oxidation

In der *sni*<sup>l</sup>-Mutante sind etliche Enzyme hochreguliert, die für die  $\beta$ -Oxidation aus Fettsäuren benötigt werden. Die entsprechenden Enzyme sind in Abbildung 4.29 dargestellt. Deutlich herunterreguliert ist das Gen *CG2781*, eine vermutete Fettsäureelongase, die möglicherweise bei der Fettsäurebiosynthese eine wichtige Rolle spielt. Vermutlich weisen *sni*<sup>l</sup>-Fliegen eine erhöhte  $\beta$ -Oxidationsrate auf.

A



B

			diese Arbeit								Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Enzym-Nr	Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	O2	(Age)	P15	P8	H2O2	T	
1	CG5966	triacylglycerol lipase	2.0	1.9	7.5	1.5	2.8	3.0	2.8	1.9	1.2	4.28	1.74	1.26	1.37	
1	CG31872	triacylglycerol lipase	0.8	5.3	2.8	0.7	0.2	7.0	2.0	-3.0	-2.8	0.52	0.70	0.91	1.06	
1	CG31872	triacylglycerol lipase	16.0	1.5	2.5	0.7	0.2	1.1	7.5	-2.9	-1.9					
1	CG17097	triacylglycerol lipase	1.4	42.2	1.9	0.5	0.2	29.9	1.3	-4.3	-2.6	0.39	0.54	0.81	1.03	
2	CG4500	long-chain-fatty-acid-CoA ligase	2.8	6.5	16.0	2.3	4.0	7.0	2.8	1.8	2.0					
2	CG3961	long-chain-fatty-acid-CoA ligase	1.9	1.2	2.0	1.0	0.9	0.9	1.7							
2	bgn	long-chain-fatty-acid-CoA ligase	0.8	0.8	0.4	0.7	1.1	0.7	0.7	-1.1	1.4					
3	CPT1	mitochondrial carnitine palmitoyltransferase I	1.5	1.4	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0							
4	colt	carnitine:acyl carnitine antiporter	1.5	1.6	1.6	0.8	1.1	1.0	0.9	-1.3	-1.6					
4	CG3476	carnitine:acyl carnitine antiporter	0.4	0.4	0.6	1.1	1.9	1.1	1.2	2.1	1.2	2.53	2.03	1.12	1.30	
5	CG6543	enoyl-CoA hydratase	1.5	1.7	1.5	0.9	1.4	1.2	1.1							
5 + 6	CG4389	long-chain-enoil-CoA hydratase/ long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.6	1.3	1.5	0.7	1.0	1.0	1.1			0.93	0.63	1.03	1.28	
6 + 7	Thiolase	acetyl-CoA C-acyltransferase activity/ long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.1	1.5	1.1	0.7	0.9	1.2	1.1	1.2	-1.0					
7	CG10932	acetyl-CoA C-acyltransferase	0.7	0.8	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1							
	CG9577	delta5-delta2,4-dienoyl-CoA isomerase	1.5	1.5	1.3	0.7	0.8	1.1	1.2	-1.1	-1.3					
	CG5611	delta5-delta2,4-dienoyl-CoA isomerase	1.0	0.6	0.8	0.6	0.9	0.5	0.9							
	CG4594	dodecenoyl-CoA delta-isomerase	1.6	1.7	2.0	0.9	1.9	1.2	1.2	1.4	1.2					
	CG1140	3-oxoacid CoA-transferase	1.5	2.1	1.3	1.1	1.2	1.1	1.1	-1.2	1.2					
	CG3523	fatty-acid synthase/ Alkoholdehydrogenase	1.2	1.3	0.7	1.1	1.7	1.1	1.1	-1.3	-1.3					
	CG2781	1,3-beta-glucan synthase/ fatty acid elongase	0.3	0.4	0.6	0.9	0.9	1.4	1.2	-1.2	1.2	0.53	0.61	1.05	1.02	

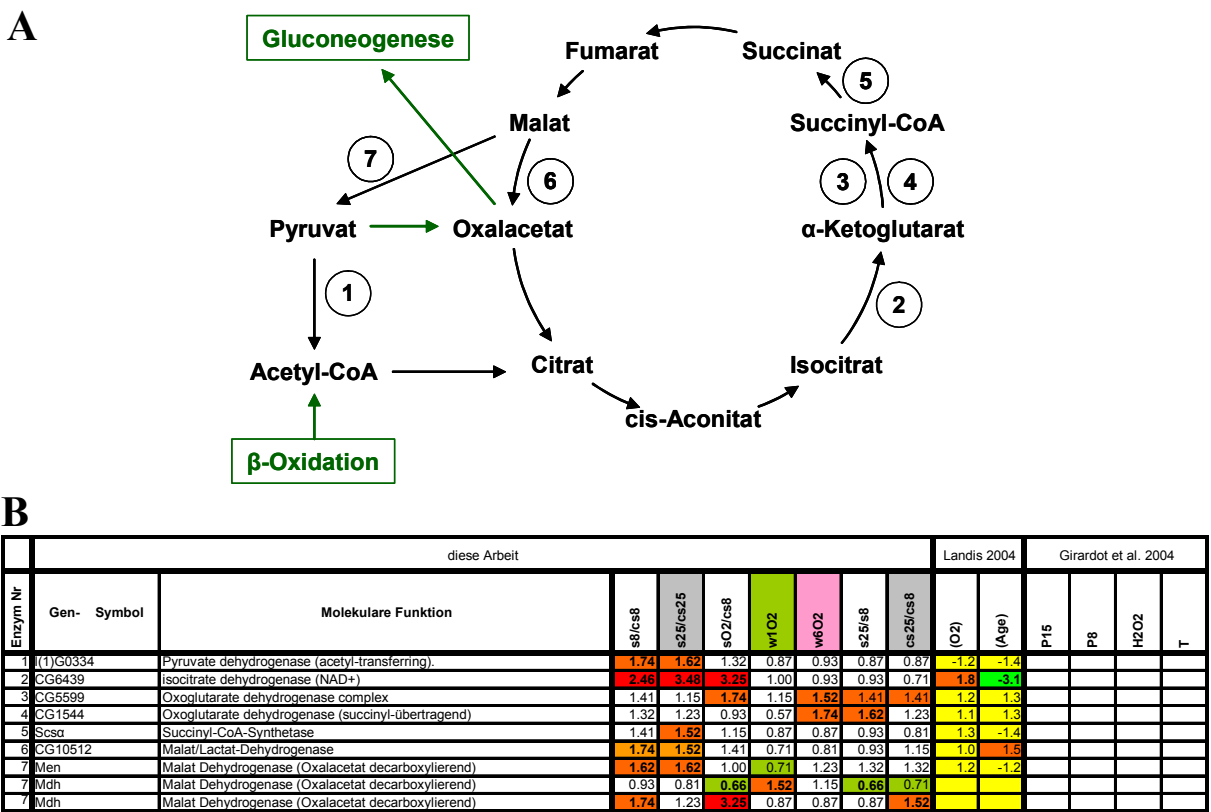
**Abbildung 4.29: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der Fettsäure-β-Oxidation kodieren.** A: Schematische Darstellung des Reaktionsweges der β-Oxidation. B: In den Microarrays veränderte Gene der β-Oxidation. Die Zahl in der Spalte „Enzym Nr.“ gibt das Enzym an, das den entsprechenden Schritt in A katalysiert. Die beiden Enzyme mit der Nummer 10 dienen der Fettsäuresynthese. (A aus Stryer, S. 636 ff) Legende, siehe Anhang Seite 162.

#### 4.3.3.2.3. Zitratzyklus

Der Zitratzyklus ist hinsichtlich des ATP-Bedarfs der Zelle genau reguliert. Der erste Kontrollpunkt ist dabei der Eintritt von Acetyl-CoA (Stryer S. 552). Die vermutete hohe β-Oxidationsrate in der *sniffer*-Mutante sollte zu einem Überschuss an Acetyl-CoA führen. Daneben scheint auch *l(1)G0334*, ein Gen des Pyruvat-Dehydrogenase Komplexes (siehe Abbildung 4.30, Nr. 1), hochreguliert zu sein und somit für einen weiteren Nachschub an Acetyl-CoA zu sorgen. Einen zweiten Kontrollpunkt des Zitratzyklus stellt die Isocitrat-

Dehydrogenase, die allosterisch durch ADP aktiviert wird, dar (Stryer S.552). In der Mutante ist mit *CG6439* (siehe Abbildung 4.30, Nr. 2) eines der sieben in *Drosophila* bekannten Gene mit vermuteter Isocitrat-Dehydrogenase-Aktivität massiv hochreguliert. Leicht erhöht sind auch *Scsa* (Succinyl-CoA-Synthetase) (siehe Abbildung 4.30, Nr. 5), und die Malat-Dehydrogenase *CG10512* (siehe Abbildung 4.30, Nr. 6). Daneben sind aber mit *Men* und *Mdh* (siehe Abbildung 4.30, Nr. 7) auch zwei Enzyme hoch-reguliert, die Malat wieder zu Pyruvat umwandeln.

Während Malat-Dehydrogenase, Pyruvat-Dehydrogenase und Isocitrat-Dehydrogenase nach Sauerstoffbegasung in ihrer Expression nicht verändert waren, scheinen ein Gen des Oxoglutarat-Dehydrogenase-Komplexes und eine Succinyl-übertragende Oxoglutarat-Dehydrogenase (siehe Abbildung 4.30, Nr. 3 und 4) nach Sauerstoffstress in ihrer Expression leicht erhöht zu sein.

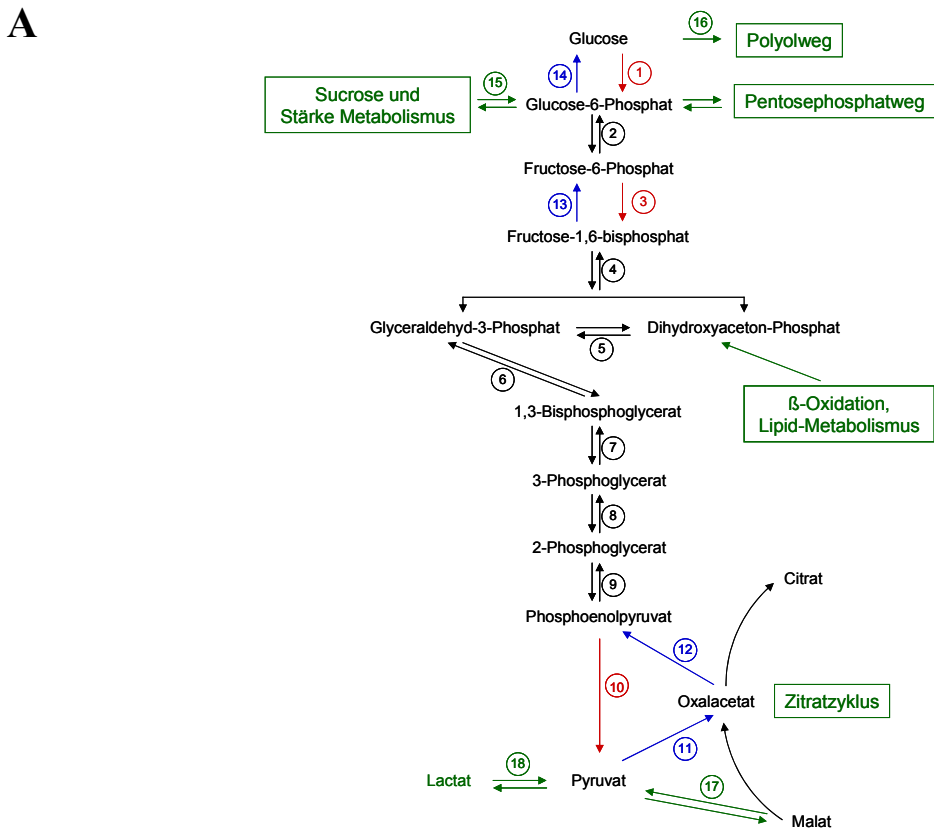


**Abbildung 4.30: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Zitratzyklus kodieren.** A: Schematische Darstellung der Reaktionen des Zitratzyklus. B: In den Microarrays veränderte Gene des Zitratzyklus. Die Zahl in der Spalte „Enzym Nr“ gibt das Enzym an, das den entsprechenden Schritt in A katalysiert. (A: Stryer S. 540). Legende, siehe Anhang Seite 162.

4.3.3.2.4. Glycolyse und Gluconeogenese

Wie in Abbildung 4.31 B zu sehen ist, weisen *sni*<sup>l</sup>-Fliegen eine deutliche Hochregulation des Enzyms *Pepck* (Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase) auf (Abbildung 4.31 A, Schritt 12). *Pepck* ist das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Gluconeogenese. Das ebenfalls hochregulierte Gen *CG10924* besitzt laut Flybase vermutlich ebenfalls Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Aktivität. Mit *fbp* (Fructose-1,6-bisphosphatase) ist in der Mutante ein weiteres für die Gluconeogenese spezifisches Enzym hochreguliert (siehe Abbildung 4.31 A, Schritt 13). Das für den letzten Schritt der Gluconeogenese, die Umwandlung von Glucose-

6-Phosphat in Glucose, benötigte Enzym Glucose-6-Phosphatase ist jedoch nicht verändert (siehe Abbildung 4.31 A, Schritt 14). Dagegen ist je eine Hexokinase (*HexA*; *HexC*), die die entgegengesetzte Reaktion katalysiert, in jungen und alten Mutanten leicht hochreguliert (siehe Abbildung 4.31 A, Schritt 1). Dies lässt darauf schließen, dass in der Mutante Glucose-6-Phosphat im Pentosephosphatzyklus für die Synthese von Ribose-5-Phosphat weiterverwendet wird.



B

Enzym Nr	Gen- Symbol	Molekulare Funktion	diese Arbeit								Landis 2004		Girardot et al. 2004					
			s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	O2	(Age)	P15	P8	H2O2	T			
1	Hex-C	Hexokinase	1.07	1.74	1.00	0.76	1.23	1.23	0.76	-1.3	1.1							
1	Hex-A	Hexokinase	1.62	0.87	1.62	0.87	0.93	0.66	1.07									
3	Pfk	Phosphofructokinase	0.87	1.07	0.71	0.76	0.71	1.00	0.81									
4	Ald	Aldolase	1.23	1.23	0.87	0.71	0.87	0.87	0.93	-1.1	-1.5							
5	Tpi	Triose phosphate isomerase	0.93	1.00	0.38	0.81	0.76	0.81	0.71	-1.1	-1.2							
6	Gapdh2	Glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase	0.71	0.87	0.50	0.71	0.87	0.93	0.81	-1.2	1.3							
6	Gapdh1	Glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase	1.07	1.23	0.71	0.81	0.81	0.81	0.76	-1.0	-1.2							
7	Pgk	Phosphoglycerate kinase	1.15	1.00	0.62	0.76	0.71	0.76	0.87									
8	Pglym78	Phosphoglycerate mutase	0.87	0.81	0.44	0.76	0.62	0.71	0.76	-1.3	-1.1							
9	Eno	Enolase	1.41	1.41	0.76	0.76	0.87	0.87	0.87									
11	CG1516	Pyruvate carboxylase	1.41	1.32	1.07	0.71	0.76	0.93	1.00									
12	Pepck	Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP)	3.25	2.00	2.14	0.50	0.62	1.00	1.41	1.8	1.4	1.88	1.50	1.01	1.08			
12	CG10924	Phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP)	7.48	4.00	9.85	0.76	1.23	0.93	1.00	2.0	-1.6							
13	fbp	fructose-1,6-bisphosphatase	1.62	1.87	1.07	0.54	0.93	1.15	1.00	-1.2	1.1							
15	Pgm	Phosphogluconate mutase	1.23	1.32	0.57	0.66	1.15	0.76	0.76	-1.1	1.2	1.43	1.42	1.52	0.92			
17	Men	Malat Dehydrogenase (Oxalacetat decarboxylierend)	1.62	1.62	1.00	0.71	1.23	1.32	1.32									
17	Mdh	Malat Dehydrogenase (Oxalacetat decarboxylierend)	0.93	0.81	0.66	1.52	1.15	0.66	0.71									
17	Mdh	Malat Dehydrogenase (Oxalacetat decarboxylierend)	1.74	1.23	3.25	0.87	0.87	0.87	1.52									
18	Impl3	L-lactate dehydrogenase	0.19	0.13	0.20	1.00	3.73	1.41	1.74	2.7	1.9	8.05	6.97	1.51	2.53			

**Abbildung 4.31: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der Gluconeogenese/Glycolyse kodieren.** A: Reaktionsweg. B: In den Microarrays veränderte Gene der Gluconeogenese/Glycolyse. Die Zahl in der Spalte „Enzym Nr“ gibt das Enzym an, das den entsprechenden Schritt in A katalysiert. (A modifiziert aus Stryer S. 514) Legende, siehe Anhang Seite 162.

Nach Sauerstoffbegasung von wildtypischen Fliegen scheint es dagegen nicht zu einer Hochregulation der Gluconeogenese zu kommen. Vielmehr sind die meisten Enzyme der

Gluconeogenese (siehe Abbildung 4.31 B), unter anderem die Schlüsselenzyme *Pepck* und *fbp*, herunterreguliert. Allerdings kommt es im Gegenzug nicht zu einer verstärkten Expression von Genen der Glycolyse, wie Phosphofructokinase oder Pyruvatkinase.

#### 4.3.3.2.5. Polysaccharidabbau

Weitere Möglichkeiten, Glucose-6-Phosphat für den Pentosephosphatzyklus zu gewinnen, sind der Glycogenabbau oder der Abbau pflanzlicher Stärke. In der *snr<sup>1</sup>*-Mutante werden besonders im Alter Gene hochreguliert, die Glycogen und Stärke für den Pentosephosphatzyklus zur Verfügung stellen (siehe Abbildung 4.32).

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T
CG13369	Ribokinase	1.5	2.0	1.6	1.0	1.3	0.9	0.8						
CG15093	Phosphogluconat dehydrogenase (decarboxylating)	2.8	2.3	3.2	1.1	3.2	1.4	1.5						
CG4747	Phosphogluconat dehydrogenase (decarboxylating)	1.7	1.7	4.3	0.7	1.1	1.1	1.5						
fbp	fructose-1,6-bisphosphatase	1.6	1.9	1.1	0.5	0.9	1.1	1.0	-1.2	1.1				
CG30410	Ribose-5-phosphat isomerase	1.1	1.3	1.0	0.5	1.1	1.1	0.9						
CG17333	6-phosphogluconolactonase	1.1	1.1	1.1	0.7	1.1	1.2	1.2			1.35	1.64	1.52	0.88
Pgm	Phosphogluconate mutase	1.2	1.3	0.6	0.7	1.1	0.8	0.8	-1.1	1.2	1.43	1.42	1.52	0.92
Tal	Transaldolase	1.2	1.1	0.5	0.5	0.9	1.0	1.0	-1.3	-1.0				
CG8036	Transketolase	1.1	1.4	0.6	0.6	1.0	1.2	0.9	-1.3	1.0				
Pgd	Phosphogluconate dehydrogenase	0.9	0.9	0.5	0.7	1.0	1.1	1.1	-1.6	-1.0				
Pfk	6-phosphofructokinase	0.9	1.1	0.7	0.8	0.7	1.0	0.8						
CG7140	glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase	0.9	0.8	2.1	1.1	1.1	0.9	1.0	1.0	-1.2				

**Abbildung 4.72: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Polysaccharidabbaus kodieren.** Legende, siehe Anhang Seite 162.

#### 4.3.3.2.6. Pentosephosphatweg

Aus Glucose-6-Phosphat kann im Pentosephosphatzyklus Ribose 5-Phosphat gebildet werden. Die in der *sniffer*-Mutante hochregulierten Enzyme Phosphogluconat-Dehydrogenase (CG4747 und CG15093) und Ribokinase (CG13369) (siehe Abbildung 4.33) führen zu einer verstärkten Bildung von D-Ribulose-5-Phosphat, das durch die Ribose-Phosphat-Isomerase zu Ribose 5-Phosphat umgewandelt werden kann. Ribose 5-Phosphat wird für die Purin-Biosynthese benötigt. Glucose-6-Phosphat-1-Dehydrogenase (CG7140), das nur in O<sub>2</sub>-begasten Mutanten hochreguliert ist, führt letztendlich ebenfalls zu erhöhter D-Ribose-Bildung.

Die nach kurzer Sauerstoffbegasung herunterregulierten Gene liegen dagegen an unterschiedlichen Stellen des Pentosephosphatzyklus.

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T
CG5171	trehalose-phosphatase	0.93	1.07	0.57	0.66	1.74	0.87	0.81	-1.1	1.1				
Glyp	glycogen phosphorylase	0.93	1.15	0.47	0.71	1.15	0.87	0.71	-1.6	-1.4				
CG5177	trehalose-phosphatase	0.62	0.87	0.29	1.07	0.50	0.76	0.50	-1.5	-2.0	0.48	0.71	0.80	0.89
CG6904	glycogen (starch) synthase	0.71	0.87	0.66	0.93	0.93	0.81	0.71	-1.4	-1.2				
Amy-d	Alpha-amylase	0.57	1.41	2.46	0.76	1.41	5.28	1.74			1.19	1.38	0.76	0.43
CG14935	Alpha-amylase; Alpha-glucosidase	2.14	2.83	3.73	1.00	1.00	2.30	1.74	4.1	2.5	2.45	1.86	1.61	1.31
CG33080	Alpha-glucosidase	2.64	2.14	2.14	0.87	0.76	1.00	1.32	-1.5	-1.1				
Treh	Alpha, alpha-trehalase, hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl	1.62	1.52	1.15	1.07	0.81	0.93	0.93						
CG14934	Alpha-amylase; Alpha-glucosidase	1.87	1.87	1.32	1.87	1.15	1.32	1.07			3.18	3.45	3.60	1.45
LvpH	Alpha-amylase; Alpha-glucosidase	1.62	10.56	1.62	2.14	0.62	6.06	1.07	-1.6	-1.2	1.33	1.47	1.21	0.51
CG11669	Alpha-amylase; Alpha-glucosidase	0.54	2.46	2.46	1.15	0.71	6.06	1.62	-1.3	-1.5	1.55	1.63	1.47	0.22
Hex-C	Hexokinase	1.07	1.74	1.00	0.76	1.23	1.23	0.76	-1.3	1.1				
Hex-A	Hexokinase	1.62	0.87	1.62	0.87	0.93	0.66	1.07						

**Abbildung 4.33: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Pentosephosphatweges kodieren.** Legende, siehe Anhang Seite 162.

Die in 4.3.3.2.1. bis 4.3.3.2.5. beschriebenen Reaktionswege, die in der Mutante, nicht aber

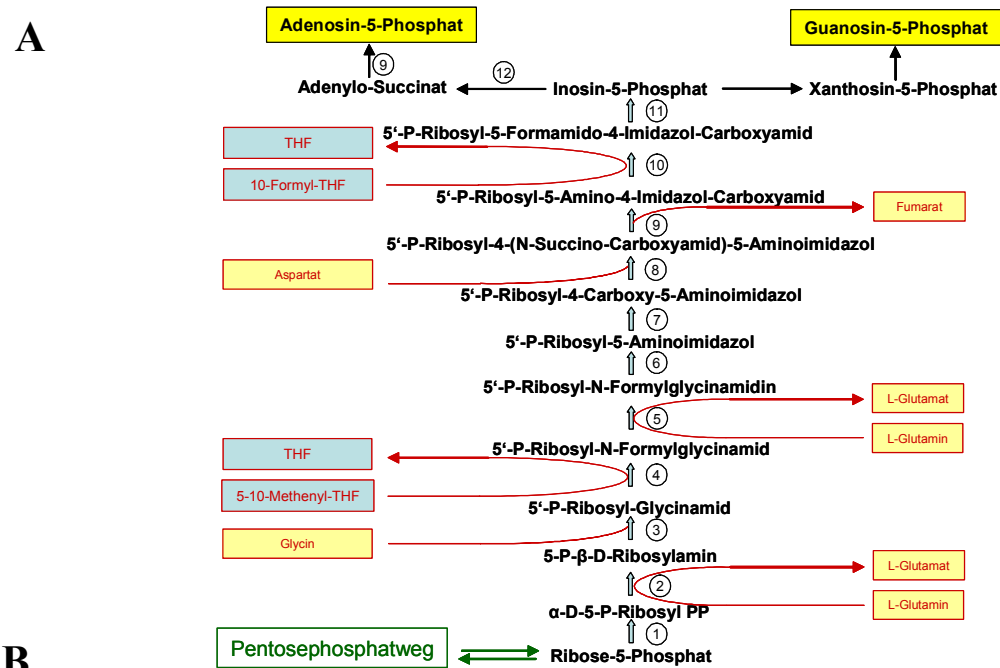


nach Sauerstoffstress deutlich hochreguliert sind, führen letztendlich zur verstärkten Bereitstellung von D-Ribulose-5-Phosphat.

4.3.3.3. Purinbasensynthese und Tetrahydrofolatweg

4.3.3.3.1. Purinbasensynthese

Das im Pentosephosphatweg gebildete Ribose-5-Phosphat wird als Ausgangssubstanz für die *de-novo* Purinnukleotid-Synthese verwendet. Wie in Abbildung 4.34 B zu sehen ist, sind sowohl in der *sni*<sup>1</sup>-Mutante als auch nach Sauerstoffbegasung nahezu alle Enzyme des Purinnukleotid-Synthese-Weges deutlich hochreguliert. Aus der Reihe fällt dabei nur *Prat2*, das in alten *sni*<sup>1</sup>-Fliegen herunterreguliert zu sein scheint. Sowohl im zweiten als auch im fünften Schritt (siehe Abbildung 4.34 A) wird dabei eine NH-Gruppe vom Glutamin auf das entstehende Purin übertragen, wodurch Glutamat entsteht. Zwei in *sniffer* hochregulierte Glutaminsynthetasen (*Gs1* und *Gs2*) sorgen möglicherweise dafür, dass für diese beiden Reaktionsschritte genügend Glutamin vorhanden ist.



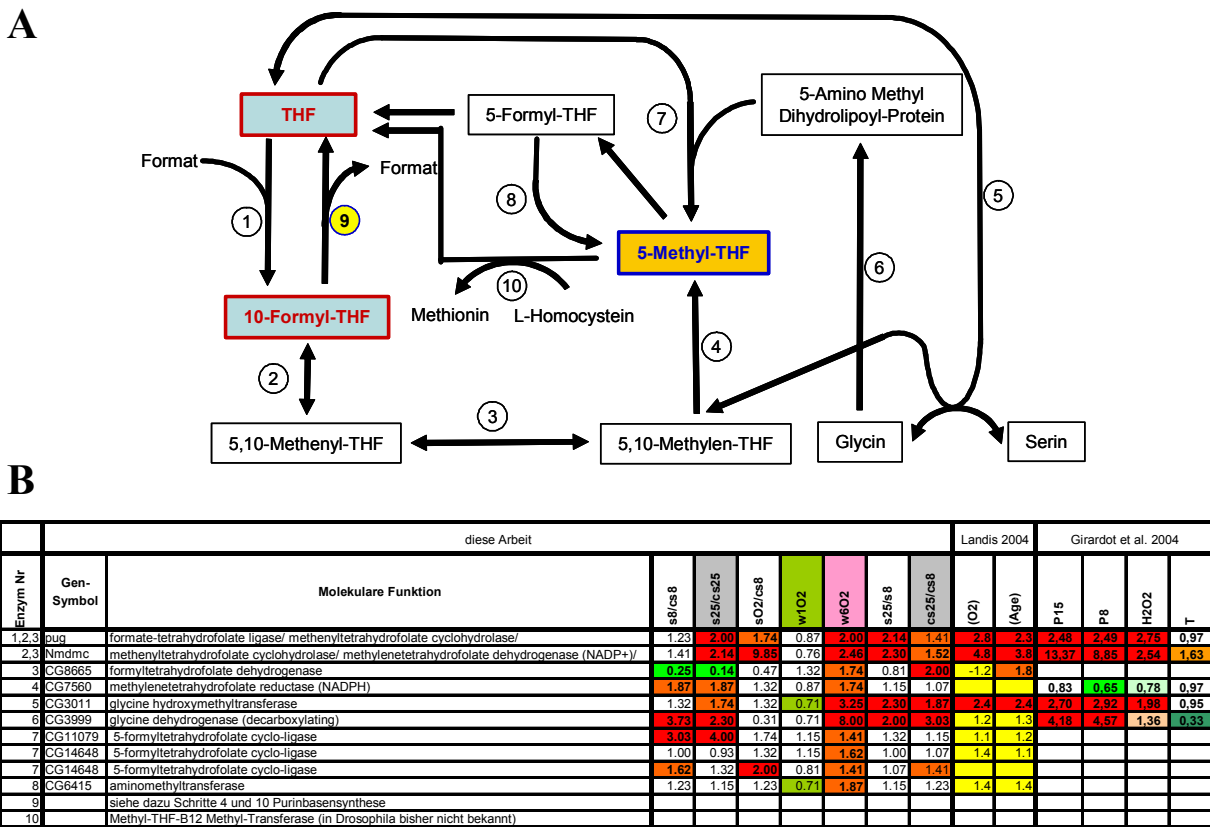
B

	diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Enzym Nr	Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	wT02	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	
1	CG6767	ribose phosphate diphosphokinase	3.25	2.14	8.57	0.57	1.62	1.87	3.03	4.1	3.4	3.25	2.80	2.47	1.35	
2	Prat2	amidophosphoribosyltransferase	1.00	0.93	0.31	1.15	2.14	1.32	1.07	1.4	2.3	1.89	1.51	1.20	0.97	
3,4,6	ade3	phosphoribosylamine-glycine ligase/ phosphoribosylglycinamide formyltransferase/	2.00	2.00	5.66	0.76	1.87	2.64	2.48	5.1	2.7	9.87	7.94	4.64	1.38	
5	ade2	phosphoribosylformylglycinamide synthase	1.32	1.52	3.48	1.00	2.30	1.52	1.15	4.4	2.9	5.13	3.19	1.86	0.86	
7,8	ade5	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase	1.32	1.32	2.64	0.93	2.14	1.52	1.52	2.9	2.2	2.13	1.75	1.54	1.14	
9	CG3590	adenylosuccinate lyase	1.62	1.62	4.00	1.07	2.46	1.62	1.62	3.3	2.8	2.75	2.19	1.98	1.15	
10,11	CG11089	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/ IMP cyclohydrolase	1.52	1.74	3.73	0.81	1.74	2.64	2.30	3.8	3.5	7.63	6.60	3.16	1.26	
12	CG17273	adenylosuccinate synthase	1.00	0.87	0.81	1.41	1.62	0.87	1.23	1.4	1.2	1.49	1.52	1.13	0.97	
	CG32549	5'-nucleotidase	3.25	4.29	6.06	0.33	0.76	3.25	1.15							
	Adgf-A	adenosine deaminase	0.54	0.50	0.66	1.52	1.23	1.00	0.93			0.54	0.52	0.82	0.70	

Abbildung 4.34: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme der Purinbasensynthese kodieren. A: Reaktionsweg. B: In den Microarrays veränderte Gene der Purinbasensynthese. Die Zahl in der Spalte „Enzym Nr“ gibt das Enzym an, das den entsprechenden Schritt in A katalysiert. Legende, siehe Anhang Seite 162.

Bei der Purinbasenbiosynthese entsteht Inosin-5-Phosphat als Zwischenprodukt. Davon ausgehend können Guanosin, Adenosin, Guanosin- und Adenosinphosphate und Xanthin gebildet werden. Im Sauerstoffstress ist *CG17273*, eine Adenylosuccinatsynthase, die den ersten Schritt der AMP-Synthese katalysiert, hochreguliert (siehe Abbildung 4.34 A, Schritt 12). Die in der Mutante und nach Sauerstoffstress hochregulierte Adenylosuccinat-Lyase *CG3590*, die bereits im Schritt neun der Purinbasenbiosynthese benötigt wird, katalysiert auch die Synthese von AMP. Enzyme der GMP-Synthese sind in den Microarrays nicht verändert. Mit *CG32549* ist außerdem eine Nukleotidase, die Nukleotide zu Nukleosiden (z.B. AMP zu Adenosin) abbauen kann, nach Sauerstoffstress hochreguliert (siehe Abbildung 4.34 A, Schritt 13). *Adgf-A*, eine Adenosin-Deaminase, die Adenosin zu Inosin abbaut, ist in der Mutante in ihrer Expression verringert (siehe Abbildung 4.34 A, Schritt 14).

4.3.3.3.2. Tetrahydrofolatweg



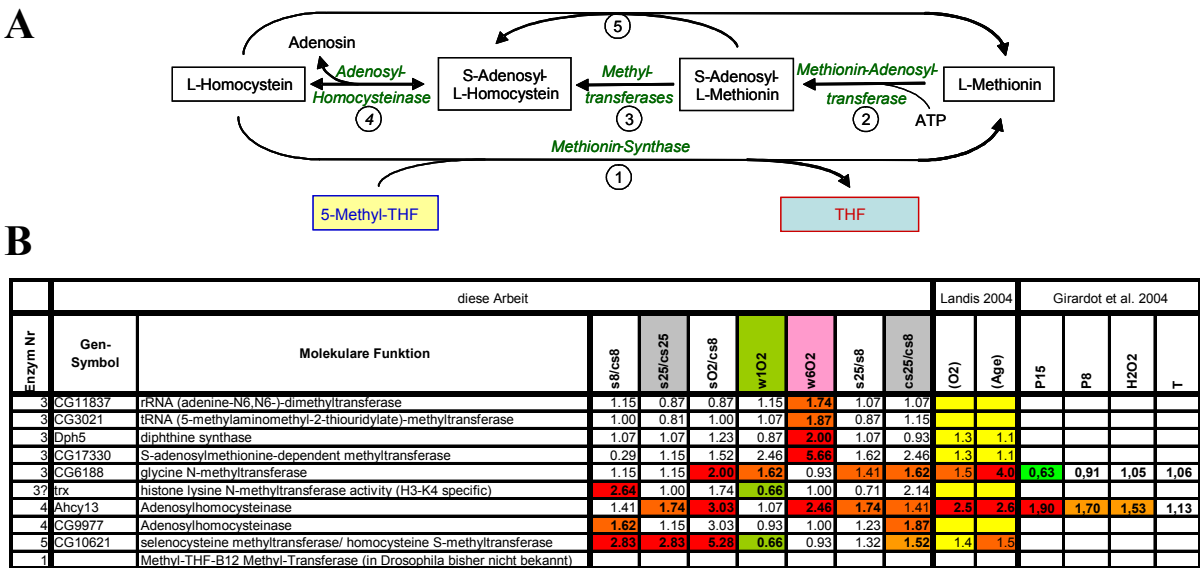
**Abbildung 4.35: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Tetrahydrofolatmetabolismus kodieren.** A: Reaktionsweg. B: In den Microarrays veränderte Gene des Tetrahydrofolatmetabolismus. Die Zahl in der Spalte „Enzym Nr“ gibt das Enzym an, das den entsprechenden Schritt in A katalysiert. (A aus Roche, Biochemical Pathways) Legende, siehe Anhang Seite 162.

Tetrahydrofolatderivate dienen bei einer ganzen Reihe von Biosynthesen als Donoren von Ein-Kohlenstoff-Einheiten (Stryer, S.758). Wie in Abbildung 4.35 B zu sehen ist, ist sowohl nach Sauerstoff-Stress als auch in der *snr<sup>1</sup>*-Mutante eine ganze Reihe von Enzymen hochreguliert, die die einzelnen Derivate ineinander umwandeln können. Durch den ersten von *pug* (siehe Abbildung 4.35 A Schritt 1) katalysierten Reaktionsschritt kann 10-Formyltetrahydrofolat aus Tetrahydrofolat gebildet werden. 10-Formyltetrahydrofolat überträgt bei der Purinbasensynthese je eine Formylgruppe auf den entstehenden Purinring (siehe Abbildung 4.35 A, Schritte 4 und 10), wodurch erneut Tetrahydrofolat entsteht. 5,10-

Methylen-Tetrahydrofolat wird bei der Synthese von Thymin benötigt. Die Hauptquelle von C1-Einheiten für Tetrahydrofolat katalysierte Reaktionen ist die Umwandlung von Serin zu Glycin (siehe Abbildung 4.35 A, Schritt 5), deren Enzym in *sni*<sup>1</sup> und nach Sauerstoffstress ebenfalls hochreguliert ist. Daneben ist mit *CG11899* in der Mutante eine Phosphoserin-Transaminase hochreguliert, die für die Synthese von Serin benötigt wird. Letztendlich führt die Hochregulation der verschiedenen Enzyme aber vermutlich zur Synthese von 5-Methyltetrahydrofolat.

4.3.3.3.3. Methylierungszyklus

Als einziges bisher bekanntes Enzym benötigt die Methionin-Synthase 5-Methyltetrahydrofolat und verwendet dies, um eine Methylgruppe auf Homocystein zu übertragen. Dabei wird Tetrahydrofolat regeneriert und es entsteht Methionin (siehe Abbildung 4.36 A, Schritt 1) (review: Scott, 1999). In *Drosophila* ist das Enzym Methionin-Synthase bisher nicht bekannt. Das gebildete Methionin kann nun zu S-Adenosyl-Methionin, das von zahlreichen Methyltransferasen zur Methylierung von DNA, Proteinen, Lipiden und Hormonen verwendet werden kann, aktiviert werden (Scott, 1999). Nach Sauerstoffbegasung sind einige Enzyme mit Methyltransferase-Aktivität hochreguliert (siehe Abbildung 4.36 A, Schritt 3). In der *sniffer*-Mutante scheint nur in jungen Fliegen eine Histonmethyltransferase (*trx*) verstärkt exprimiert zu sein. Ein weiterer Hinweis für eine erhöhte Aktivität des Methylierungs-Kreislaufs ist die verstärkte Expression von mindestens einem Gen (*Ahcy13*), das für eine Adenosylhomocysteinase kodiert (siehe Abbildung 4.36 A, Schritt 4). Möglicherweise ist in jungen *sni*<sup>1</sup>-Fliegen mit *CG9977* ein zweites Adenosylhomocysteinase-Gen erhöht.



**Abbildung 4.36: Differenzielle Expression von Genen, die für Enzyme des Methylierungszyklus kodieren.** A: Reaktionsweg. B: In den Microarrays veränderte Genes des Methylierungszyklus. Die Zahl in der Spalte „Enzym Nr“ gibt das Enzym, das den entsprechenden Schritt in A katalysiert an. (A aus Roche, Biochemical Pathways). Legende, siehe Anhang Seite 162.

In der Mutante ist außerdem das Gen *CG10621*, das laut Flybase für eine Homocystein-Methyltransferase (siehe Abbildung 4.36 A, Schritt 5) oder Selenocystein-Methyltransferase kodiert, stark hochreguliert. Dabei entstehen L-Methionin bzw. Se-Methylselenocystein.

#### 4.3.3.4. Metallbindende Proteine

Hier sollen Proteine angesprochen werden, deren *in-vivo* Funktion die Verhinderung der metallkatalysierten Bildung von Radikalen sein könnte.

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak
MTF-1	specific RNA polymerase II transcription factor	1.00	1.00	0.81	1.41	1.41	1.23	1.23	1.4	1.3					
MtnC	metal ion binding	0.47	17.15	1.00	1.74	1.00	6.96	0.27	-1.5	1.4	0.78	0.63	0.77	0.35	G
MtnA	metal ion binding	1.00	0.93	1.07	3.48	3.03	0.87	0.87	1.5	1.3	1.71	1.63	1.13	0.87	
Irp-1B	aconitate hydratase (regulation of transcription by iron binding)	2.30	2.30	1.87	0.81	1.23	1.15	0.93			1.60	1.71	1.59	1.04	
Irp-1A	aconitate hydratase (regulation of transcription by iron binding)	0.33	0.25	0.25	1.15	1.00	0.66	0.87							
Fer2LCH	ferrous iron binding	0.87	1.07	1.32	1.87	1.74	1.07	0.87	2.4	1.2	1.97	2.17	0.98	1.42	
Fer1HCH	ferrous iron binding	0.93	1.07	1.23	2.00	1.74	1.00	0.81	2.6	1.4	1.78	1.82	1.08	1.26	

**Abbildung 4.37: Differenzielle Expression von Genen, die für metallbindende Proteine kodieren.** Die Gene MTF-1, MtnA, Fer2LCH und Fer1HCH wurden in der vorliegenden Arbeit näher untersucht (gelb hervorgehoben). Legende, siehe Anhang Seite 162.

##### 4.3.3.4.1. Ferritine und Irp-1

Eisen wird für eine Reihe physiologischer Funktionen, wie zum Beispiel Sauerstofftransport, DNA-Synthese und Xenobiotik-Entgiftung, benötigt. Allerdings kann freies Eisen (II) über die Fenton-Reaktion zur Entstehung von hochgefährlichen Ferryl-Ionen oder Hydroxylradikalen führen (review: Cairo *et al.*, 2002). Wie in Abbildung 4.37 zu erkennen ist, kommt es bereits nach einem Tag Sauerstoffbegasung zu einer Hochregulation von *Fer1HCH* und *Fer2LCH*, die in *Drosophila* Heterodimere bilden können. Diese Hochregulation konnten auch Landis und Kollegen in ihren Hyperoxie-Experimenten und Girardot und Kollegen nach Paraquatstress beobachten. Ferritine können große Mengen an Eisen binden, ihre Funktion in Insekten ist jedoch unklar. Die Menge der Ferritine wird posttranskriptionell durch Eisen-Regulations-Proteine (Irp1), die Translation und Stabilität der Ferritine beeinflussen, reguliert. Wenn in den Zellen viel Eisen vorhanden ist, reagieren Irp-1A und Irp-1B als zytoplasmatische Aconitasen, bei Eisenbedarf verändern sie die Expression der Ferritine (Muckenthaler *et al.*, 1998). Während die Expression der beiden *Drosophila* Irps nach Sauerstoffstress nicht verändert wird, ist *Irp-1B* in der Mutante erhöht, *Irp-1A* jedoch reduziert. Eine Expressionsänderung der Ferritine wurde nicht beobachtet.

##### 4.3.3.4.2. Metallothionein A

Zink, Cadmium, Kupfer, Quecksilber und Silber werden in Zellen von Metallothioneinen gebunden, die dadurch vor toxischen Schwermetallen schützen können (review: Sato *et al.*, 2002). Wie in Abbildung 4.37 zu sehen, wird in *Drosophila* Metallothionein A (*MtnA*) bereits nach kurzem Sauerstoffstress deutlich hochreguliert. Diese erhöhte Expression konnten auch Girardot und Kollegen nach Paraquatstress und Landis und Kollegen nach Sauerstoffstress beobachten. Neben ihrer Funktion des Bindens von Schwermetallen wirken Metallothioneine als sehr effektive Hydroxylradikalfänger (review: Sato *et al.*, 1993). Ihre Expression wird durch MTF-1 reguliert (Egli *et al.*, 2003), das nach starkem Sauerstoffstress möglicherweise leicht erhöht ist. In der *snr<sup>1</sup>*-Mutante bleiben sowohl *MTF-1*, als auch *MtnA* konstant, Metallothionein C (*MtnC*) ist dagegen in alten Fliegen erhöht. Da *MtnC* in Folge von bakteriellen Infektionen hochreguliert wird (DeGregorio *et al.*, 2001), sollte die beobachtete Transkriptionsänderung jedoch zuerst in Antibiotika-behandelten Mutanten bestätigt werden.

#### 4.3.3.5. Chaperone

Hitzeschock-Proteine (hsp oder hsc) sind molekulare Chaperone, die als Antwort auf Stress exprimiert werden. Sie bilden neben dem antioxidativen Abwehr-System und dem Ubiquitin-Proteasom-System einen wichtigen Bestandteil des Zell-Abwehr-Systems, um die Akkumulation von Proteinschäden zu verhindern (review: Morrow *et al.*, 2003). Wie in Abbildung 4.38 zu sehen ist, reagieren sauerstoffgestresste Fliegen mit der Hochregulation der Gene für etliche Hitzeschock-Proteine wie z.B. *hsc70-4*, *hsc70-5*, *hsp22* und *hsp26*. Überraschenderweise kommt es in der Mutante zu keiner verstärkten Transkription von solchen Genen. *Hsp22*, *hsp26*, *hsp83* und möglicherweise *hsp70* sind sogar herunterreguliert. Die Veränderung der Transkription von *hsc70-3* ist unklar, die beiden auf den Chips vorhandenen Proben stimmen in ihrer Aussage nicht überein. Hitzeschockproteine werden vermutlich sowohl bei der Reparatur fehlgefalteter Proteine als auch für den proteasomalen Abbau stark geschädigter Proteine benötigt (review Meriin *et al.*, 2005).

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	wr1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
idp	unfolded protein binding	1.4	1.2	1.6	1.2	0.8	0.9	1.1									
DnaJ-1	heat shock protein	1.7	1.0	1.2	0.8	0.7	1.1	2.0	1.6	3.1							
CG5001	heat shock protein	1.1	1.7	1.1	0.8	1.1	1.1	0.7									
CG2918	Hsp70/Hsp90 organizing protein, chaperone	1.7	1.9	1.4	1.3	1.6	1.1	0.8									
<b>Hsc70-3</b>	chaperone, heat shock protein	2.1	1.4	3.7	0.9	1.2	0.9	1.3									
Hsp68	Hsp70/Hsp90 organizing protein, chaperone	1.6	1.1	3.0	0.6	1.7	1.6	2.3	3.0	5.0	3.99	2.48	1.13	1.07			
12jef1	(HSP20-like chaperone Prot.Dom.)	0.6	1.7	1.9	0.6	1.0	2.3	0.8	7.0	2.9							
CG8583	chaperone	1.3	1.3	1.1	0.7	1.0	1.2	1.2									
CG7235	chaperone	1.7	7.0	1.5	0.7	0.2	1.5	0.4	1.1	-2.6							
DnaJ-H	unfolded protein binding (hsp,DnaJ Prot.Dom.)	0.9	0.8	0.6	0.9	0.6	0.8	0.9	1.1	-1.2							
Cnx99A	chaperone	0.8	0.7	0.7	1.2	0.9	1.0	0.9									
CG12279	chaperone	1.0	1.2	0.7	1.5	1.0	0.9	0.8	-1.0	-1.1							
CG7048	chaperone	0.8	0.8	0.6	1.0	1.1	0.9	0.9									
CG8885	oxidoreductase, copper chaperone	0.8	0.9	0.6	1.1	1.3	0.8	0.7									
CG2911	(Heat shock protein DnaJ Prot.Dom.)	1.1	0.6	0.4	0.7	0.3	0.5	0.8	1.1	1.1							
CG10375	(Heat shock protein DnaJ Prot.Dom.)	0.7	0.9	0.7	1.3	0.9	1.1	0.8	1.2	1.1							
CG3226	(hsp20 like chaperone Prot.Dom)	0.8	0.5	0.8	1.0	0.9	0.9	1.0									
CG7033	chaperone	1.4	0.7	1.6	1.0	1.3	0.8	1.7			1.49	1.59	0.95	1.09			
Hsp70Bbb	hsp	0.3	0.5	0.8	0.7	1.9	1.7	0.8	3.7	6.6	3.96	2.97	1.78	1.91			
CG6719	co-chaperonin	0.7	0.8	0.7	1.1	1.1	1.0	0.9	1.2	1.2							
CG4461	(hsp-20 Prot.Dom.)	0.4	0.8	0.2	0.8	0.6	0.9	0.5									
CG7409	unfolded protein binding (hsp20-Prot.Dom.)	0.5	0.7	0.3	0.7	0.6	0.5	0.4	1.1	-2.9							
CG10635	co-chaperonin	0.7	0.6	0.5	1.5	0.9	0.7	0.7	1.2	1.1							
CG1890	tubulin-specific chaperone	0.5	0.7	0.5	1.3	1.1	1.1	0.8	1.4	1.1							
Hsp83	heat shock protein	0.6	0.7	0.6	0.9	1.2	0.9	0.9	1.9	1.7							
13J01239	co-chaperonin	0.6	0.6	0.7	1.5	1.1	0.8	0.8	1.4	1.2							
<b>hsc70-3</b>	heat shock protein	11.3	9.8	1.9	2.6	1.3	0.9	1.3									
Trap1	Hsp70/Hsp90 organizing protein, chaperone	1.0	1.1	1.4	1.1	1.4	0.9	0.9	1.1	-1.2							
CG11267	chaperone	1.0	1.1	0.9	1.1	1.4	1.0	0.8	1.3	1.0							
T-cp1	chaperone	0.8	0.8	1.0	1.3	1.5	1.1	1.1	1.3	1.4							
Hsp60	heat shock protein	1.1	1.2	1.2	1.3	1.5	1.0	1.0	1.5	-1.1	1.75	1.59	0.95	1.17			
CG8231	(chaperonine-containing-T-complex)	0.8	1.0	0.9	1.1	1.5	1.3	1.1	1.3	1.3							
<b>Hsc70-4</b>	Hsp70/Hsp90 organizing protein, chaperone	1.1	1.4	1.1	1.2	1.6	1.2	1.0									
CG8531	chaperone	0.8	0.8	1.0	1.1	1.7	1.1	1.2	1.3	-1.4							
Hsc70-5	heat shock protein	1.1	0.8	1.3	1.2	1.9	1.0	1.5	1.5	-1.1							
CG10565	chaperone, nucleic acid binding	1.1	1.1	1.2	1.0	1.9	0.9	1.0	1.2	-1.2							
CG8258	chaperone	0.7	0.8	0.9	1.2	1.5	1.1	0.9	1.2	1.3							
CG5525	chaperone	0.7	0.8	1.0	1.0	1.5	1.0	0.9									
CG7033	chaperone	0.9	0.7	1.1	1.4	1.7	1.0	1.1	1.5	1.5							
Hop	chaperone	0.7	0.6	0.8	1.5	1.9	1.1	1.1									
Cct5	chaperone	0.4	0.7	0.6	1.4	2.6	1.3	0.9	1.6	1.7							
Hsp70Bc	heat shock protein	0.1	0.3	0.5	0.6	2.8	1.9	1.1	2.3	4.4	27.46	16.19	1.45	1.65			
Hsp26	heat shock protein	0.1	0.3	0.3	0.7	1.4	1.7	0.7	2.5	5.6	3.29	2.78	1.06	0.99			
<b>hsp22</b>	heat shock protein	0.1	0.3	0.2	1.0	4.6	2.8	0.7	2.7	1.8	4.90	3.21	1.28	1.48			
CG7130	chaperone	0.5	0.6	0.8	1.0	2.0	1.5	1.1	1.9	1.7	5.30	3.18	1.00	1.36			

Abbildung 4.38: Differenzielle Expression von Genen, die für Chaperone kodieren. Die Gene *hsp22*, *Hsc70-3* und *Hsc70-4* wurden in der vorliegenden Arbeit näher untersucht (grün hervorgehoben). Das Gen *Hsc70-3* wurde in den Microarrays zweimal unterschiedlich detektiert. Legende, siehe Anhang Seite 162.

#### 4.3.3.6. Entgiftungsenzyme

Während Superoxiddismutase, Katalase, Ferritin und Metallothionein oxidativen Schäden vorbeugen sollen und Hitzeschockproteine der Reparatur geschädigter Proteine dienen, besitzen die Zellen auch ein System von Enzymen, das giftige Substanzen entsorgen kann. Entgiftung findet in der Zelle häufig in zwei Phasen statt. In der ersten Phase werden die Anfangssubstanzen in reaktivere Moleküle umgewandelt. Dabei spielen Redoxreaktionen, die

durch Enzyme der Cytochrom P450-Familie und Enzyme der *short chain dehydrogenase/reductase (SDR)*-Familie katalysiert werden, eine entscheidende Rolle. In der zweiten Phase werden entweder an Produkte von Phase I Reaktionen oder direkt an toxische Substanzen hochpolare Gruppen, wie UDP-Glucuronosyl (UDP-Glucuronosyltransferasen) oder Glutathion (Glutathion-S-Transferasen) angehängt (Wang *et al.*, 1999).

#### 4.3.3.6.1. Phase I Enzyme

Zu den Phase I Enzymen zählen Enzyme der Cytochrom P450 (CypP450)-Familie und SDR-Enzyme (Nebert *et al.*, 1987; review: Maser *et al.*, 2000). Cytochrom P450-Enzyme bilden eine Familie Häm enthaltender Monooxygenasen, die eine große Anzahl von Substraten metabolisieren. Einige P450-Enzyme sind an der Biosynthese von Steroiden und Gallensäure beteiligt, die meisten metabolisieren jedoch xenobiotische und toxische Substanzen. Sie oxidieren gewöhnlich Kohlenstoff- oder Stickstoffgruppen, wobei Alkoholgruppen entstehen (reviews: Lewis, 2004; Nelson *et al.*, 1996). Wie in Abbildung 4.39 zu sehen ist, führt Sauerstoffstress zur erhöhten Expression von elf CypP450-Enzymen. Sechs davon sind auch in der *sniffer*-Mutante hochreguliert. Drei CypP450-Enzyme sind nach Sauerstoffbegasung herunterreguliert, eines davon in der Mutante. Daneben sind in *sni*<sup>l</sup> weitere zehn CypP450-Enzyme reduziert, von denen Girardot und Kollegen drei nach Paraquat-Stress identifizieren konnten. Neben den sechs auch nach Sauerstoffstress hochregulierten CypP450- Genen sind sechs weitere nur in der Mutante erhöht.

Ein wichtiger Schritt, der zur Beseitigung von endogenen und exogenen Aldehyden, Ketonen und Quinonen führt, ist die Reduktion von Carbonylgruppen. Diese Reaktionen werden durch Aldo-Ketoreduktasen und Kurzketten-Dehydrogenasen/Reduktasen (SDR = „Short chain Dehydrogenase/Reductase“) katalysiert (review Maser *et al.*, 2000). Die physiologische Rolle der meisten SDR-Enzyme ist bisher unbekannt. Neben *sniffer* sind nach Sauerstoffstress fünf weitere SDR-Enzyme hochreguliert. In der Mutante kommt es möglicherweise zur Hochregulation von vier SDR-Enzymen, wobei *scully (scu)* und *CG3415* eine Rolle im Fettstoffwechsel spielen (Shafqat *et al.*, 2003; Flybase). *Sniffer* und fünf weitere SDR-Enzyme sind in der Mutante herunterreguliert. Die *antennalle Dehydrogenase (antdh)* ist neben *sniffer* und *CG11200* die einzige bisher bekannte Carbonylreduktase in *Drosophila*. Interessant ist auch die Oxidoreduktase *CG2064*, die wie *sniffer* nach oxidativem Stress erhöht, in der Mutante jedoch reduziert ist.



diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
Cytochrom P450-Enzyme																	
Cyp6w1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,9	1,3	1,0	0,9	0,6	1,4	1,1									
Cyp6d5	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,7	0,8	0,8	1,1	0,9	1,1	0,9	1,3	-1,4	1,70	1,84	1,28	1,18			
Cyp305a1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,6	0,8	0,4	1,1	1,1	1,1	0,8	-1,3	-1,4	0,43	0,52	0,85	0,88			
Cyp4d8	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,6	0,7	0,6	1,0	1,4	1,2	1,2	-1,2	1,2							
Cyp313a1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,5	0,4	0,4	1,0	0,8	0,9	1,0	-1,4	-2,2	0,30	0,45	1,05	1,40			
Cyp12a4	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,1	0,1	0,1	0,8	1,1	1,3	0,9	-1,2	1,2							
Cyp313b1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,1	0,1	0,1	1,1	1,5	1,1	1,1									
Cyp6a17	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,1	0,1	0,1	0,9	0,8	0,5	0,9	1,0	-1,2							
Cyp4d21	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,5	0,5	0,3	0,8	0,7	1,2	1,2	-1,6	-1,4	0,21	0,32	1,07	0,93			
Cyp6a21	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,6	0,7	0,6	1,4	1,7	1,2	1,0	-1,6	-1,2							
Cyp4p3	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,6	0,3	0,2	1,1	1,9	1,3	1,3	-1,1	1,5					I		
Cyp4e3	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,9	0,5	1,6	1,0	2,8	0,8	1,3	3,6	1,2	3,89	1,75	0,13	0,91			
Cyp6d4	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	1,0	0,9	1,1	1,4	2,1	1,3	1,9	1,0	1,1	1,83	2,02	1,37	2,92			
Cyp314a1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,9	2,3	6,5	1,5	2,5	2,1	0,9									
Cyp6d2	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	0,9	1,3	1,7	1,1	7,0	1,6	1,2	2,3	1,5							
Cyp12c1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	1,5	1,4	2,1	0,9	5,7	1,2	1,1	-1,0	1,3							
Cyp12d-1d	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	34,3	14,9	36,8	0,8	2,1	0,9	1,3	1,3	1,2							
Cyp309a1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	3,5	4,3	4,0	1,3	9,2	2,0	2,0	2,8	1,6	3,25	2,80	1,44	1,21			
Cyp4p1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	7,5	9,8	9,8	1,3	1,6	0,9	0,9	1,4	1,4	2,40	2,18	1,25	2,20			
Cyp6a23	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	2,8	3,5	2,8	0,8	1,9	1,3	1,1	-1,2	1,3	1,66	1,46	1,67	2,23			
Cyp9b1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	1,5	1,6	1,9	1,2	3,0	1,1	1,1			1,77	1,27	0,92	1,47			
Cyp6a2	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	26,0	29,9	52,0	0,9	0,7	0,9	1,2	1,6	1,4							
Cyp6a14	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	13,9	8,0	9,8	1,4	1,0	1,1	2,5	-1,0	1,2							
Cyp6a20	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	3,0	3,0	4,3	1,1	0,9	0,9	1,1	1,0	-1,3							
Cyp6a8	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	1,3	1,6	6,1	0,9	0,7	1,7	1,6	2,2	2,0							
Cyp9b2	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	1,9	2,3	1,2	1,1	2,8	1,1	1,0			1,09	1,13	1,22	2,65			
Cyp12a5	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	2,0	2,5	2,5	0,8	1,0	1,1	1,1									
Cyp4d1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	2,5	1,7	0,8	0,3	0,9	1,0	1,3	-1,1	1,2					G		
Cyp4g1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	2,3	45,3	0,9	0,8	0,1	64,0	4,9									
Cyp6t1	Cytochrom P450, Oxidoreduktase	1,7	0,9	0,7	0,8	0,9	0,5	0,9	1,6	1,3	0,58	0,87	1,11	1,04	G		
SDR-Enzyme																	
CG12171	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	0,9	1,1	1,3	0,9	2,8	1,2	1,0	1,8	1,3	2,45	2,07	1,60	1,07			
CG9150	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	0,3	2,0	0,3	0,9	2,5	2,3	0,4	1,0	1,9							
CG31549	oxidoreductase	1,2	1,3	1,4	1,1	2,0	1,1	1,0	2,0	1,0							
CG3523	alcohol dehydrogenase activity, fatty acid synthase	1,2	1,3	0,7	1,1	1,7	1,1	1,1	-1,3	-1,3							
CG10425	oxidoreductase	1,6	1,1	1,6	0,9	0,9	1,0	1,2									
CG3415	estradiol 17-beta-dehydrogenase	1,2	1,6	1,6	0,9	0,9	1,2	1,0									
CG10962	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	2,6	1,9	2,5	0,2	0,3	1,5	1,6									
scu	7-beta-hydroxysteroid dehydrogenase (NADP+)	1,6	2,0	1,0	0,7	0,8	1,1	0,9	-1,2	-1,1							
CG7322	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	1,2	1,5	0,5	0,7	1,1	1,2	1,0	-2,0	-1,0							
CG9360	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	0,8	0,7	0,9	1,1	0,8	0,8	0,9									
Sptr	sepiapterin reductase	0,9	0,9	0,6	1,1	0,8	0,9	0,8	-1,1	-1,1							
CG7077	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	1,0	0,8	0,7	1,0	0,6	0,7	0,9	-1,2	-1,1							
CG2254	oxidoreductase	0,8	0,8	0,7	0,8	0,5	0,9	0,9	-2,8	-1,1	0,56	0,65	1,04	1,16			
CG3699	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	0,7	0,9	0,4	0,5	1,4	1,5	1,2	-1,1	1,5	1,11	1,27	1,75	0,79			
CG13833	oxidoreductase	0,8	0,5	0,5	0,9	0,9	0,8	1,0	-1,8	-2,1	0,55	0,48	0,98	0,84			
CG3603	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	0,6	0,5	1,0	0,9	1,0	1,5	1,3									
CG2064	oxidoreductase	0,5	0,4	0,7	1,0	3,0	0,9	1,5	1,8	1,6	5,96	4,54	2,18	3,68	I		
sni	carbonyl reductase (NADPH)	0,1	0,2	0,1	0,9	1,6	1,2	0,9	1,5	1,5	1,60	1,37	1,09	0,92			
antdh	carbonyl reductase (NADPH)	0,2	0,3	0,2	1,4	1,3	1,1	0,9									
CG7675	oxidoreductase activity, acting on CH-OH	0,4	0,3	0,4	1,1	1,3	0,7	1,0	-1,0	1,7							

Abbildung 4.39: Differenzielle Expression von Genen, die für Phase I Entgiftungsenzyme kodieren. Gelb hervorgehoben ist das SDR-Enzym *sniffer*. Legende, siehe Anhang Seite 162.

#### 4.3.3.6.2. Phase II Enzyme

Zu den Phase II Enzymen gehören UDP-Glucuronosyltransferasen und Glutathion-S-Transferasen. In der *sniffer*-Mutante sind fünf von den 33 vorhergesagten *Drosophila*-Genen hochreguliert, die UDP-Glucuronosyl/UDP-Glycosyltransferase-Domänen besitzen. Eine vermutete Aufgabe solcher Proteine ist die Übertragung von UDP-Zuckern, wie UDP-Glucuronsäure, UDP-Galactose, UDP-Glucose oder UDP-Xylose, auf eine Vielzahl kleiner hydrophober Moleküle, um diese damit hydrophiler zu machen. Diese so modifizierten Substanzen können von der Zelle sehr effektiv ausgeschieden werden (Luque *et al.*, 2002). In *sni*<sup>1</sup> sind fünf UDP-Glucuronosyltransferasen in ihrer Expression zum Teil extrem stark hochreguliert (siehe Abbildung 4.40). Zwei davon waren auch nach Sauerstoffstress erhöht, zwei weitere nur nach Sauerstoffstress. *CG17324* war nach Sauerstoffstress hochreguliert, in der Mutante jedoch reduziert. Zwei weitere UDP-Glucuronosyltransferasen waren in *sni*<sup>1</sup> herunterreguliert.

Glutathion-S-Transferasen sind eine große Familie multifunktioneller Enzyme, die eine zentrale Rolle bei der Entgiftung sowohl von endogenen als auch xenobiotischen Substanzen spielen. Sie sind außerdem am intrazellulären Transport, an der Biosynthese von Hormonen

und am Schutz gegen oxidativen Stress beteiligt (review: Enayati *et al.*, 2005). In Substratstudien konnte 4-HNE als mögliches Substrat für die Glutathion-S-Transferasen GstD1, GstD2, GstD3, GstD7, GstD9, GstD10, GstS1 und GstE1 nachgewiesen werden (Singh *et al.*, 2001; Sawicki *et al.*, 2003; Agianian *et al.*, 2003). Nach Sauerstoffbegasung waren sieben Glutathion-S-Transferasen hochreguliert (siehe Abbildung 4.40). Während *GstE1* auch in der Mutante erhöht war, waren *GstE3* und *GstD9* in *sni<sup>1</sup>* herunterreguliert. *GstS1* und *CG6776* waren nur in der Mutante reduziert. Drei Glutathion-S-Transferasen waren nach Sauerstoffstress reduziert, wobei die mikrosomale *Mgstl* in der Mutante erhöht war. Drei weitere Glutathion-S-Transferasen waren nur in der Mutante erhöht.

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	wIO2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	
Glutathion-S-Transferasen															
CG31492	glutathione transferase	0.7	1.1	0.5	0.9	1.0	1.1	0.7							
CG6776	glutathione transferase	0.6	0.5	0.6	1.2	0.8	0.9	1.0	-1.3	-1.0					
GstS1	glutathione transferase	0.4	0.1	0.1	0.9	1.1	0.3	0.8	-1.2	-1.2	0.36	0.39	0.75	0.67	
GstE3	glutathione transferase	0.5	0.5	1.1	1.2	1.5	0.9	1.1	1.3	-1.0					
GstD9	glutathione transferase	0.6	0.6	1.5	1.4	2.0	0.9	0.9	2.3	1.2	2.97	2.21	1.63	3.43	
GstE8	glutathione transferase	1.1	0.7	0.9	1.6	2.8	1.2	2.0	1.8	1.5	4.59	3.22	1.12	0.97	
GstD1	glutathione transferase	1.2	1.3	1.4	1.5	1.4	0.9	0.9	2.1	1.4	2.03	1.88	1.32	1.59	
GstD8	glutathione transferase	1.1	1.2	2.1	1.6	1.6	1.1	1.1			1.24	1.36	1.16	0.49	
GstD3	glutathione transferase	1.1	1.2	2.6	1.3	1.9	1.1	0.9	2.6	1.1	2.94	2.07	1.41	1.26	
GstE6	glutathione transferase	8.6	9.2	8.6	1.2	1.9	1.2	1.1	1.4	1.3	2.61	2.00	0.99	1.37	
GstE7	glutathione transferase	4.6	2.6	8.6	1.3	4.3	1.5	2.3			3.55	2.85	1.00	0.95	
GstE1	glutathione transferase	2.1	2.1	2.3	1.2	2.6	1.1	1.1	6.5	3.6	9.76	5.89	1.28	1.31	
GstD2	glutathione transferase	1.7	1.3	7.0	1.7	1.2	1.2	1.9	8.7	1.5	17.83	12.93	6.53	8.30	
CG6673	glutathione transferase	1.6	1.3	1.2	1.2	1.1	0.9	1.0							
CG5224	glutathione transferase	1.6	1.9	1.5	2.1	0.6	1.1	0.9	2.2	2.0	3.81	2.76	1.48	2.50	
GstE5	glutathione transferase	4.3	2.6	4.6	1.3	1.2	1.0	1.2	-1.4	-1.1					
Mgstl	glutathione transferase	1.9	1.9	1.5	0.6	0.5	1.0	1.0							
CG6781	glutathione transferase	1.7	1.0	1.0	1.2	0.5	0.7	1.1	-1.9	-1.4	0.60	0.66	1.28	0.70	
CG1681	glutathione transferase	0.7	0.8	0.8	1.0	0.7	1.3	1.2	-1.3	1.1	1.63	1.35	0.99	0.72	
GstE9	glutathione transferase	1.3	1.2	1.1	0.7	1.1	0.9	0.9			1.81	1.71	1.20	1.05	
CG6662	glutathione transferase	1.3	1.4	1.6	0.9	0.8	0.9	0.9							
UDP-Glucosyl/Glucuronosyltransferasen															
CG17322	2-hydroxyacylsphingosine 1-beta-galactosyltransferase	1.3	1.7	1.4	0.9	1.3	1.1	0.9	-1.3	1.1					
Ugt35a	UDP-glycosyltransferase, glucuronosyltransferase	1.5	1.6	1.6	1.5	1.1	1.1	1.2							
Ugt35b	UDP-glycosyltransferase 35b	36.8	24.3	34.3	0.9	1.1	0.8	1.1	-2.6	-1.7					
CG5999	glucuronosyltransferase	4.0	13.0	14.9	1.5	9.8	1.5	0.6	1.1	-1.1	7.07	4.40	4.43	14.16	
CG4302	glucuronosyltransferase	1.7	2.1	1.2	0.6	2.1	1.0	0.8							
CG15661	UDP-glucose:glycoprotein glucosyltransferase	1.1	1.2	2.1	1.3	5.3	1.3	1.1	1.8	1.2	1.83	1.86	1.25	0.98	
CG11357	UDP-galactose beta-N-acetylglucosamine beta-1,3-galactosyltransferase	1.1	0.9	0.9	1.5	0.9	0.8	0.8							
CG17324	UDP-glycosyltransferase	0.3	0.4	0.1	3.0	2.6	1.4	1.1	-1.4	1.9					
Ugt86Da	glucuronosyltransferase	0.8	0.9	0.7	1.1	1.5	1.1	1.1	1.1	1.2	2.02	2.02	1.40	1.83	
Ugt36Bc	glucuronosyltransferase	0.8	0.8	0.5	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0	-1.2	1.41	1.10	0.87	3.67	
Ugt86Dd	glucuronosyltransferase	0.5	0.6	1.0	0.8	1.0	1.0	1.1	-1.0	1.4					
Ugt86De	glucuronosyltransferase	0.5	0.6	0.2	1.2	1.4	0.9	0.7							

**Abbildung 4.40: Differenzielle Expression von Genen, die für Phase II-Entgiftungsenzyme kodieren.** Grün markierte Gene wurden in der vorliegenden Arbeit weiter untersucht. Legende, siehe Anhang Seite 162.



#### 4.3.3.7. Gene für DNA-Reparatur

Oxidativer Stress verursacht neben Schäden an Proteinen und Lipiden auch Schäden an der DNA. Zellen versuchen diese mit Hilfe von DNA-Reparaturenzymen wieder zu beheben.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	wfO2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)		P15	P8	H2O2	T
ligase4	DNA ligase (ATP)	0.8	1.0	1.4	1.3	1.9	1.1	0.9	1.3	1.1					
CG17227	DNA ligase (ATP)	1.6	1.1	2.0	0.7	1.5	1.0	1.3	1.4	1.1					
RIC3	DNA-directed DNA polymerase	0.7	0.8	1.4	1.1	1.5	1.1	1.0							
Ku80	single-stranded DNA-dependent ATP-dependent DNA helicase	1.0	1.2	1.5	0.9	1.6	1.2	1.1	1.7	1.4					
CG9273	single-stranded DNA binding	0.7	0.7	0.7	1.3	1.7	1.0	1.0	1.2	1.2	1.71	1.76	1.22	1.10	
Rev1	nucleic acid binding	0.5	0.8	0.7	1.2	1.6	0.7	0.9			1.62	1.55	1.37	1.27	
rad50	damaged DNA binding, endodeoxyribonuclease, exodeoxyribonuclease	0.9	0.9	0.9	1.6	2.5	1.1	1.3	1.2	1.5	3.58	2.61	2.66	1.51	
tefu	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.9	0.8	0.7	1.2	2.1	1.5	1.2	1.2	1.3					
Tfb1	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.1	1.1	1.7	2.0	1.2	1.0							
phr6-4	DNA (6-4) photolyase	1.4	1.1	3.2	1.9	2.6	1.1	1.7							
CG13900	damaged DNA binding, pre-mRNA splicing factor	1.2	1.1	4.9	0.8	2.0	1.3	1.6							
mre11	endodeoxyribonuclease	0.5	0.4	0.4	0.8	2.6	1.0	1.0	1.4	1.2					
phr	photorepair	2.5	12.1	9.3	1.3	0.8	0.8	0.4	1.0	1.2					

**Legende:**  
mre11 Doppelstrangbruchreparatur  
phr6-4 Photolyasen  
CG13900 weitere DNA-Reparatur-Enzyme

**Abbildung 4.81: Differenzielle Expression von Genen, die für DNA-Reparaturenzyme kodieren.** Legende, siehe Anhang Seite 162.

##### 4.3.3.7.1. Photolyasen

Photolyasen binden an DNA, die Pyrimidindimere enthält, und monomerisieren diese unter Verwendung von Licht einer Wellenlänge zwischen 300 und 500 nm. Solche Pyrimidindimere entstehen normalerweise durch Sonnenlicht (review: Lober *et al.*, 1977). Boyd und Harris konnten 1987 zeigen, dass das *Drosophila* Gen *phr* (*photorepair*) daneben auch noch ‚Excision repair‘ durchführen, also kleine DNA-Fragmente, die Pyrimidindimere enthalten ausschneiden kann (Boyd *et al.*, 1987). Als Kofaktoren benötigt *photorepair* FAD und 5,10-Methenyltetrahydrofolat. In der *snr<sup>1</sup>*-Mutante wird *photorepair*, das weder in den CantonS-Kontrollen, noch in den für die Sauerstoffversuche verwendeten *w<sup>1118</sup>*-Fliegen detektiert werden konnte, verstärkt transkribiert (siehe Abbildung 4.41).

Dagegen ist in den sauerstoffbegasten Fliegen das Gen *phr6-4*, das ebenfalls als Photolyase wirken kann und sowohl Thymidin- als auch Cytosindimere und Cytosin-Thymidinheterodimere reparieren kann, hochreguliert (Uchida *et al.*, 1997).

##### 4.3.3.7.2. Doppelstrangbruch Reparatur

Das Auftreten von Doppelstrangbrüchen führt zur sofortigen Rekrutierung des MRN-Komplexes. Dieser wird durch Mre11 mit Rad50 und Nbs1 gebildet. Die 3',5'-Exonukleaseaktivität von Mre11 katalysiert das Entfernen freier DNA-Enden, was zu ssDNA führt. Der MRN-Komplex aktiviert außerdem vermutlich über die Serin-Threonin-Kinase ATM die Kaskade zur Reparatur des Doppelstrangbruches (Abraham *et al.*, 2005). Wie in Abbildung 4.41 zu sehen ist, kommt es nach Sauerstoffbegasung in Köpfen offensichtlich zu einer erhöhten *Mre11*- und *Rad50*- Transkription. In *sniffer*-Fliegen ist die *Mre11*- Transkriptmenge dagegen deutlich reduziert, *Rad50* scheint nicht verändert zu sein.

Die vermehrte Produktion von *Mre11* stellt vermutlich eine Reaktion auf durch Sauerstoff verursachte Doppelstrangbrüche dar. Warum in *sniffer*-Fliegen die *Mre11*-Konzentration reduziert ist, ist unklar.

Ein weiterer Hinweis auf das Auftreten von Doppelstrangbrüchen nach Sauerstoffstress ist die

deutliche Hochregulation der *ligase4* (vergleiche Abbildung 4.41). Gorski und Kollegen konnten 2003 zeigen, dass die *ligase4* eine bedeutende Rolle bei der Reparatur von strahlungsinduzierten Doppelstrangbrüchen spielt (Gorski *et al.*, 2003).

Für das nach oxidativem Stress hochregulierte Gen *Ku80* konnte in Hefe und Zellkultur ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen gezeigt werden (Boulton *et al.*, 1996; Peterson *et al.*, 1997).

#### 4.3.3.7.3. Weitere DNA-Reparatur Enzyme

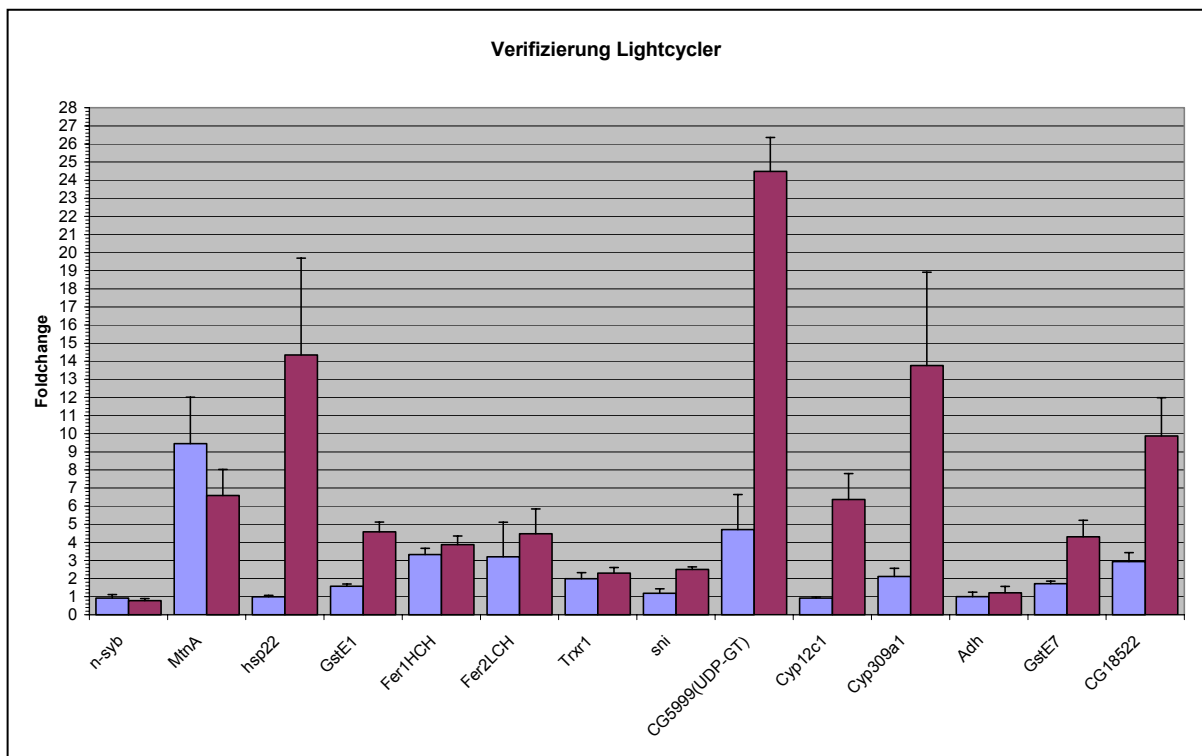
Wie in Abbildung 4.41 zu erkennen ist sind nach Sauerstoffstress weitere Gene hochreguliert, für die in der Flybase eine Funktion bei der Reparatur von DNA vorhergesagt wird. Rev1 kann dabei möglicherweise bei der Replikation ein Cytosin gegenüber einem  $\gamma$ -hydroxy-1,N<sup>2</sup>-propano-2'-deoxyguanosin ( $\gamma$ -HOPdG) einbauen und somit geschädigte Basen in der DNA reparieren.  $\gamma$ -HOPdG entsteht durch die Reaktion von Guanosin mit Acrolein, einem  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyd, das als Endprodukt der Lipidperoxidation auftritt (Washington *et al.*, 2004).

Das deutlich hochregulierte Gen *Tfb1*, dessen Produkt ein Bestandteil des ‚RNA polymerase II transcription initiation complex‘ (TFIIH) ist, spielt vermutlich eine Rolle beim ‚nucleotide excision repair‘ (Matsui *et al.*, 1995; Sweder *et al.*, 1996).

Weitere nach Sauerstoffstress hochregulierte Gene, denen die Flybase eine Funktion bei der DNA-Reparatur zuschreibt, sind *tefu*, *CG13900*, *CG9273*, *CG17227* und *RfC3*.

#### 4.4. Verifizierung der Microarrayanalysen nach Sauerstoffstress

Mit quantitativer PCR sollten die Transkriptionsunterschiede nach Sauerstoffstress verifiziert werden. Dazu wurden pro experimentellen Zustand drei unabhängige cDNA-Proben erstellt. Mit dem Lightcycler wurden anschließend die Transkriptionsunterschiede ermittelt. Normalisiert wurden die einzelnen Werte mit je einem Primerpaar für *Ribosomal protein L32* (*RpL32* = *rp49*) und *n-Synaptobrevin* (*n-syb*). Beide Gene waren in den Microarrays nicht verändert. Auch mit quantitativer PCR wurde relativ zueinander kein Expressionsunterschied festgestellt (siehe Abbildung 4.42). Da kein Unterschied zwischen den beiden Haushaltsgenen besteht, werden in dieser Arbeit nur die mit *rp49* ermittelten Daten gezeigt.



**Abbildung 4.42: Verifizierung der Expressionsunterschiede nach O<sub>2</sub>-Stress mit quantitativer PCR.** Heller blau: Ein Tag Sauerstoffstress, violett: Sechs Tage Sauerstoffstress. Als Haushalts-Gen wurde *rp49* verwendet. Foldchange 1 bedeutet keine Änderung der Expression, Foldchange 2 entspricht einer Verdoppelung.

Wie in Abbildung 4.42 zu sehen ist, konnte die Hochregulation der Gene *MtnA*, *hsp22*, *GstE1*, *GstE7*, *Fer1HCH*, *Fer2LCH*, *CG5999*, *Cyp12c1*, *Cyp309a1* und *CG18522* nach Sauerstoffstress bestätigt werden. Ebenfalls bestätigt wurde die leichte Expressionserhöhung von *sniffer* nach O<sub>2</sub>-Begasung. Auch für die Thiorredoxinreduktase 1 (*Trxr1*) wurde im Lightcycler eine erhöhte Transkriptmenge, die jedoch in den Microarrays nicht detektiert wurde, gezeigt. Die Alkoholdehydrogenase *Adh* blieb, wie in den Microarrays, unverändert.

## 4.5. Funktionelle Untersuchungen ausgewählter Gene, die in den Microarrays verändert waren

### 4.5.1. Metallothionein A (MtnA)

Wie bereits 4.3.3.4.2. erläutert, war *MtnA* eines der nach Sauerstoffstress am stärksten hochregulierten Gene. Um die Bedeutung des Gens im oxidativen Stress zu untersuchen, sollte seine cDNA in den Expressionsvektor pUASt kloniert und Fliegen damit transformiert werden. Dabei konnten mindestens fünf unabhängige Linien etabliert werden, die das *UAS-MtnA*-Konstrukt stabil enthalten. Je eine Linie mit dem Konstrukt auf dem zweiten bzw. dritten Chromosom wurde für die folgenden Versuche verwendet. Zusätzlich wurden zwei Linien verwendet, in denen durch Rekombination ein Knock out des *Mtf-1*- Gens erzeugt wurde. Diese Linien weisen keine Expression der *Drosophila* Metallothionein-Gene auf (Egli *et al.*, 2003). In den durchgeführten Versuchen konnte jedoch weder eine Verlängerung der Lebenserwartung nach Sauerstoffbegasung von *actin-gal4*-getriebenen *UAS-MtnA*-Fliegen, noch eine Verkürzung in den *Mtf-1*-Mutanten festgestellt werden. Es wurde auch keine Veränderung der Neurodegeneration in Semidünnschnitten beobachtet. Eine Überprüfung der beiden *UAS-MtnA*-Konstrukte mit Hilfe einer RT-PCR zeigte, dass die *MtnA*-cDNA in beiden *actin-gal4*-getriebenen Linien exprimiert wird (nicht gezeigt).

### 4.5.2. CG18522

*CG18522* ist sowohl in der *sniffer*-Mutante, als auch nach kurzer und langer Sauerstoffbegasung in seiner Expression deutlich erhöht (siehe Anhang, Abbildung A2.5). Auch Landis und Kollegen konnten diese Erhöhung nach Sauerstoffstress feststellen. Girardot und Kollegen fanden eine Hochregulation nach Paraquatstress. *CG18522* ist eine Oxidoreduktase, die Sequenzhomologie zu den humanen Genen Xanthindehydrogenase und Aldehyd-Oxidase aufweist. Zusätzlich sind in der Maus die beiden weiteren Homologen Aldehyd-Oxidase-Homolog 1 und 2 bekannt (Terao *et al.*, 2001). Xanthindehydrogenase ist das Schlüsselenzym beim Abbau von Purinen zu Harnsäure. Die biologische Funktion der anderen drei Enzyme ist bisher unbekannt.

Als mögliche Xanthindehydrogenase könnte *CG18522* ein wichtiges antioxidatives Enzym sein, das für die Bildung antioxidativer Harnsäure sorgen könnte. Um seine Funktion näher zu untersuchen, wurde sowohl ein Konstrukt zur Überexpression als auch ein RNAi-Konstrukt hergestellt. Dabei konnten 29 unabhängige Linien, die das RNAi-Konstrukt *UAS-IR-CG18522* enthalten, generiert werden. Zwei Linien enthielten das Konstrukt auf dem X-, dreizehn auf dem zweiten und zwölf auf dem dritten Chromosom. Zwei Linien enthielten sowohl auf dem zweiten als auch auf dem dritten Chromosom eine Kopie des Konstrukts. 26 der Linien wurden anschließend mit einem *actin-gal4*-Treiber gekreuzt. In 21 davon führte dies während der Entwicklung zur Letalität der Männchen, in elf auch zur Letalität von Weibchen. In acht für Weibchen nicht letale Linien schlüpften nur einzelne Escaper-Männchen. Weder die Escaper-Männchen noch die Männchen der nichtletalen Linien erwiesen sich als auffallend hypersensitiv gegenüber Sauerstoffstress. Die Expression mit *elav-gal4* von zwei der mit *actin-gal4* letalen Konstrukte hatte keine Letalität oder Hypersensitivität gegenüber Sauerstoff zur Folge (nicht gezeigt).

Neben den Linien, die ein RNAi-Konstrukt enthalten, wurden sechs unabhängige Linien etabliert, die das Überexpressionskonstrukt *UAS-CG18522* enthalten. Die Überexpression dieses Konstruktes führte ebenfalls nicht zum erwarteten Effekt, einer verstärkten Resistenz gegenüber Sauerstoffstress (nicht gezeigt).

#### 4.5.3. Entgiftungsenzyme

Die Bedeutung von Entgiftungsenzymen wurde bereits unter 4.3.3.6. hervorgehoben. Im Folgenden sollten nun einige in *Drosophila*-Stammsammlungen erhältliche P-Elementlinien im Sauerstoff auf Hypersensitivität oder Resistenz überprüft werden.

Die homozygot letale Linie *Cyp6a14/CyO*, die bereits im heterozygoten Zustand einen Augenphänotyp verursacht, zeigte kein verändertes Sterbeverhalten im Sauerstoffexperiment. Des Weiteren wurden P-Element-Linien in oder nahe von Genen in Glutathion-S-Transferasen untersucht. Keine der getesteten Linien *GstD2*, *CG5224*, *GstS1*, *GstE1*, *GstE7*, *CG6776*, *GstD9*, *Mgstl* oder *CG6772* zeigte eine auffällige Reaktion unter Sauerstoffstress. Die in den Microarrays ermittelten Expressionsunterschiede der einzelnen Gene sind in Abbildung 4.40 dargestellt, die untersuchten Gene sind grün unterlegt.

*GstE1* war sowohl in der Mutante als auch nach Sauerstoffstress erhöht. *Actin-gal4*-getriebene Überexpression von *GstE1* in den beiden im „Szeged Drosophila Stock Centre“ erhältlichen EP-Linien EP2230 und EP2231 führte zu keiner erhöhten Resistenz, weder in der Mutante noch nach Sauerstoffbegasung.

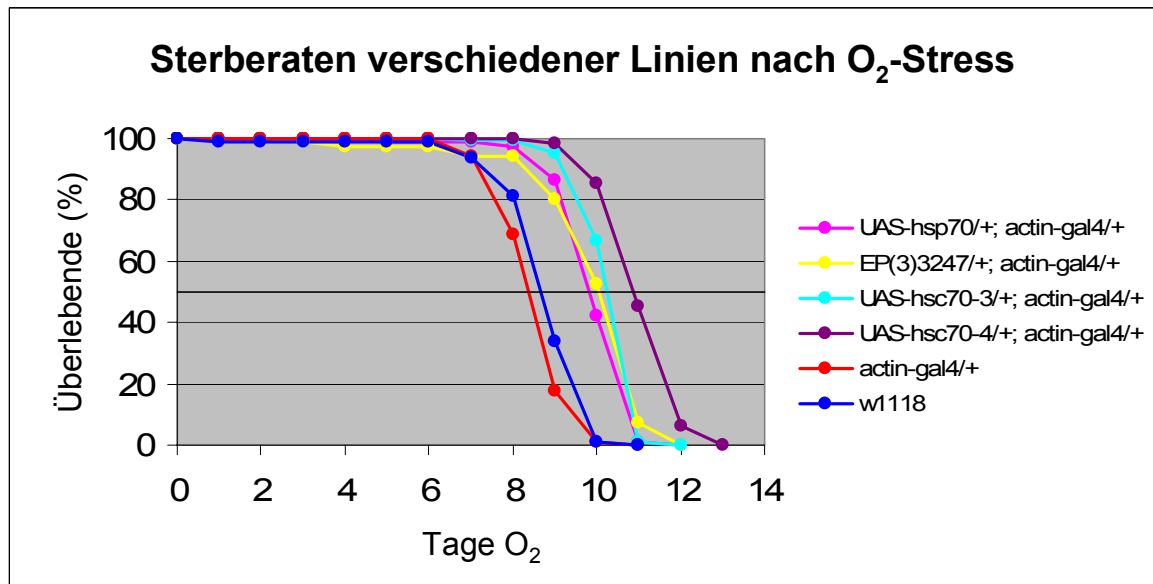
Um die Bedeutung des sowohl in der Mutante als auch nach Sauerstoffstress hochregulierten Gens *GstE7* zu überprüfen, wurde ein *UAS-GstE7*-Konstrukt kloniert und Fliegen damit transformiert. Von den zwei untersuchten unabhängigen Linien vermittelte keine nach *actin-gal4*-getriebener Überexpression eine verstärkte Resistenz gegenüber Sauerstoff-Stress oder in der Mutante.

Weiterhin wurden zwei P-Element-Linien, die die in *sni<sup>l</sup>* hochregulierten UDP-Glycosyltransferasen *CG17322* und *CG4302* betreffen, im Sauerstoff getestet (vergleiche Abbildung 4.40, grün markierte Gene). Obwohl *CG4302* auch nach oxidativem Stress hochreguliert war, zeigen die Mutanten keinen besonderen Phänotyp. Beide P-Elemente sind 5' der entsprechenden Gene inseriert (*CG4302*: 130bp; *CG17322*: 5bp). Die Transkription der Gene wurde nicht überprüft.

#### 4.5.4. Chaperone

Wie bereits unter Punkt 4.3.3.5. dargelegt, sind nach Sauerstoffstress, nicht jedoch in der *sniffer*-Mutante, etliche Hitzeschock-Proteine in ihrer Expression erhöht. Eine Hochregulation von Hitzeschockgenen in Folge von oxidativem Stress wurde in etlichen Studien gezeigt (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004). Ursache dafür ist vermutlich die Akkumulation von fehlgefalteten Proteinen. Durch *actin-gal4*-getriebene Überexpression einiger Hitzeschockgene sollte ihre Bedeutung als antioxidative Abwehrgene genauer untersucht werden. In dieser Arbeit wurde die im „Szeged Drosophila Stock Centre“ erhältliche Linie EP(3)3247 verwendet, um das mitochondriale *hsp22* ektopisch zu exprimieren. Die Linien *UAS-hsc70-3* und *UAS-hsc70-4* wurden von Elefant und Palter bezogen. *Hsc70-3* ist das einzige im Endoplasmatischen Retikulum lokalisierte Hitzeschockprotein, *Hsc70-4* ist genau

wie hsp70 zytosolisch lokalisiert (Elefant *et al.*, 1999). Zur Überexpression von humanem hsp70 wurde eine im Labor von Bonini erstellte Linie verwendet. Humanes hsp70 ist auf Proteinebene zu 74% identisch und 85% ähnlich zum homologen *Drosophila*-Gen. Seine Überexpression kann durch Polyglutamin verursachte Neurodegeneration hinauszögern (Warrick *et al.*, 1999).



**Abbildung 4.43: Sterberate von Hitzeschockprotein-überexprimierenden Männchen in Sauerstoffstress.** Überexpression der Hitzeschockproteine Hsc70-3, hsp22 (EP(3)3247) und von humanem hsp70 kann die Lebenserwartung der Fliegen nach Sauerstoffstress leicht verlängern. Überexpression von hsc70-4 führt zu einer deutlichen Verlängerung der Lebenserwartung.

Wie in Abbildung 4.43 zu erkennen ist, führt die *actin-gal4*-getriebene Überexpression der Gene *hsp22*, *hsc70-3* und des humanen *hsp70* je zu einer Verlängerung der mittleren Lebenserwartung um ca. 15%. Die Überexpression von *hsc70-4* verlängert die mittlere Lebenserwartung der Fliegen um ca. 25%. Die ektopische Expression der Hitzeschockgene ausschließlich in Neuronen (*elav-gal4*-Treiber) ist jedoch nicht ausreichend, um die Lebenserwartung der Fliegen zu verlängern (nicht gezeigt).

In Semidünnschnitten konnte in den *actin-gal4*-getriebenen Fliegen keine Verminderung der Neurodegeneration festgestellt werden. Eine exakte Abschätzung über das Ausmaß der Neurodegeneration ist in Semidünnschnitten jedoch nicht möglich.

Wie zu erwarten war, führt die Überexpression der untersuchten Hitzeschockgene in *sniffer*-Fliegen nicht zu einer Verlängerung der Lebenserwartung oder zum Schutz vor Neurodegeneration (nicht gezeigt).

---

## **5. Diskussion**

---

## 5. Diskussion

### 5.1. Sauerstoff-Stress verursacht Neurodegeneration

Oxidativer Stress wird in neueren Untersuchungen verstärkt mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Huntington, Creutzfeld-Jakob oder amyotropher lateraler Sklerose in Verbindung gebracht. Reaktive oxygene Spezies scheinen dabei eine entscheidende Rolle bei der Degeneration von Neuronen zu spielen (Maser, 2006).

In den meisten Studien zu oxidativem Stress wird dieser durch Rotenon, Paraquat oder Wasserstoffperoxid erzeugt. Rotenon führt in Insekten zum Absterben von dopaminergen Neuronen (Coulon *et al.*, 2004). Paraquat schädigt diese Neuronengruppe in Säugetieren ebenfalls (Yang *et al.*, 1998), in *Drosophila* fehlen jedoch solche Studien. Generelle Neurodegeneration wird nicht verursacht (persönl. Mitteilung Jose Botella-Munoz). Wasserstoffperoxid führt in *Drosophila* weder zu allgemeiner Neurodegeneration, noch zum Absterben dopaminerger Neuronen (Bayersdorfer, 2005).

Daher waren andere Methoden notwendig, um die Auswirkungen von oxidativem Stress auf Neuronen zu untersuchen. Molekularer Sauerstoff erwies sich dabei als ideal, da es sich bei ihm im Gegensatz zu Rotenon und Paraquat um einen Stressfaktor handelt, dem die Fliegen natürlicherweise ausgesetzt sind. Wasserstoffperoxid tritt zwar als Zwischenprodukt in den Zellen auf, eine Aufnahme aus der Umgebung erfolgt aber normalerweise nicht. Während Paraquat, Rotenon und  $H_2O_2$  den Fliegen in den Versuchen mit der Nahrung verfüttert werden, wird  $O_2$  aus der Umgebungsluft durch die Stigmen aufgenommen und durch ein dichtes Tracheennetz im Körper verteilt. Bereits zwischen 1971 und 1975 beschreiben mehrere Veröffentlichungen aus Miquels Arbeitsgruppe das neurotoxische Potential von molekularem Sauerstoff unter Hyperoxiebedingungen und im Alter (Herman *et al.*, 1971; Herman & Miquel, 1971; Philpott *et al.*, 1974; Miquel *et al.*, 1975). Aufgrund der damals zur Verfügung stehenden Technik beschränken sich diese Studien jedoch auf die physiologische und strukturelle Beschreibung der beobachteten Neurodegeneration.

In der vorliegenden Arbeit wurden nun strukturelle Untersuchungen mit Expressionsuntersuchungen verknüpft. Mit *sni<sup>1</sup>* stand eine sauerstoffhypersensitive Mutante mit altersabhängiger Neurodegeneration zur Verfügung. Die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente mit Sauerstoffbegasung bestätigen die von Miquel veröffentlichten Daten, wonach Fliegen, die unter Hyperoxie-Bedingungen gehalten werden, früher sterben. Dieses Sterben ist von der applizierten Sauerstoffkonzentration abhängig. Während Miquel durch eine 50%ige Sauerstoffatmosphäre eine Halbierung der Lebenserwartung wildtypischer Fliegen beobachtete (Miquel *et al.*, 1975), führt 99,5%iger Sauerstoff zu einer Verkürzung der Lebensspanne um 80-90%. Beide Bedingungen haben eine deutliche schwammförmige Durchlöcherung des Gehirns zur Folge (bei Miquel in 50%iger Sauerstoffatmosphäre nach 28 Tagen). Unter 99,5%  $O_2$  beginnt dieser Zelltod bereits nach vier Tagen und steigert sich dramatisch bis ganze Teile des Gehirns abgestorben sind. Besonders stark betroffen scheinen dabei die Bereiche des Lamina-Kortex und des olfaktorischen Lobus zu sein. Welche Zellen zuerst absterben ist nicht klar. Wie auf den EM-Bildern gezeigt, sind immer Neuronen vom apoptotischen Zelltod betroffen, Gliazellen sterben dabei auch, möglicherweise in Folge der Degeneration der Neuronen.



Eine ähnliche Neurodegeneration kann in *snr<sup>1</sup>*-Fliegen beobachtet werden. Im Alter von ca. 25 Tagen kommt es auch hier zu einer massiven Vakuolisierung des Gehirns, von der stets die Zellen des Lamina-Kortex betroffen sind. Zellen des olfaktorischen Lobus scheinen ebenfalls besonders sensitiv zu sein. Die in den EM-Schnitten beobachtete Fragmentation des Zellkerns und das Schrumpfen der Zellkörper zeigen, dass die betroffenen Neuronen und Gliazellen sowohl in der Mutante als auch nach Sauerstoff-Stress zumindest weitgehend durch Apoptose sterben. Dies konnte durch Tunel-Färbungen für die *sniffer*-Mutante von Jose Botella-Munoz bestätigt werden (Botella *et al.*, 2004).

Die *sniffer*-Mutante ist zudem hypersensitiv gegenüber oxidativem Stress. Die Fliegen sterben bereits nach zwei Tagen, wobei sie Neurodegeneration aufweisen, die der in sechs Tage sauerstoffgestressten Wildtypen vergleichbar ist. Ektopische Überexpression der *sniffer* cDNA in Neuronen kann vor sauerstoffinduzierter Neurodegeneration schützen (persönl. Mitteilung Jose Botella-Munoz). *Sniffer*-überexprimierende Fliegen weisen zudem eine verlängerte Lebenserwartung unter O<sub>2</sub>-Stress auf.

Auf ultrastruktureller Ebene konnten bereits in jungen *snr<sup>1</sup>*-Fliegen allerdings auch Strukturen erkannt werden, die in den Sauerstoffuntersuchungen nicht beobachtet wurden. Auffällig dabei sind zahlreiche offensichtlich geschädigte Zellen, die von etlichen (bis zu elf) Membranschichten umgeben sind. Miquel konnte im cerebralen Kortex mit einer geringeren Konzentration sauerstoffbegaster Fliegen sowie nach Bestrahlung mit Argon ebenfalls das Auftreten dieser vielschichtigen Membranen, die er Gliazellen zurechnet, beobachten. Die umhüllten Zellen beschreibt er als nekrotisch (Miquel *et al.*, 1975; D'Amelio *et al.*, 1984). Des Weiteren enthalten die Mutanten zahlreiche Membranstrukturen, die den von D'Amelio nach Argonbestrahlung in den Gehirnen anschließend gealterter Fliegen beschriebenen gleichen. Diese stammen vermutlich von Neuroglia ab (D'Amelio *et al.*, 1982). D'Amelio und Kollegen vermuten, dass die Argonbestrahlung zu Schäden chemischer Bindungen führt. Diese könnten durchaus mit durch Sauerstoff-Radikale verursachten Schäden vergleichbar sein. Die beobachteten Membranstapel könnten somit eine Spätfolge von oxidativem Stress darstellen. Sechs Tage Sauerstoffbegasung reicht demnach möglicherweise nicht aus diese Strukturen auszubilden, da die Fliegen zuvor an den massiven Schäden sterben. In der *snr<sup>1</sup>*-Mutante, unter 50%igen Sauerstoffstress und nach Argon-Bestrahlung haben die Fliegen vermutlich genug Zeit geschädigte Strukturen einzuhüllen und damit möglicherweise zu isolieren oder zu beseitigen.

Obwohl manche Zellen nahezu leer erscheinen, befinden sich in einigen ‚*multivesicular bodies*‘, die auf eine gewisse Aktivität hinweisen. ‚*Multivesicular bodies*‘ spielen wahrscheinlich eine Rolle beim Recycling von extrazellulären Oberflächenphospholipiden in die ‚*multilamellar bodies*‘. Alternativ könnten sie eine Folge von Autophagie darstellen (review: Weaver *et al.*, 2002). In einigen Zellen können solche ‚*multilamellar bodies*‘ beobachtet werden. Diese typische intrazelluläre Akkumulation von Cholesterol ist charakteristisch für Patienten mit Lipidspeicherkrankheiten wie Tay-Sachs, Niemann-Pick oder Gaucher Erkrankung (Platt *et al.*, 1997; Spacek, 2004; Pampols *et al.*, 1999; Elfenbein, 1968).

‚*Multilamellar bodies*‘ wurden auch von Torroja und Kollegen in *scully*-Mosaiken beobachtet (Torroja *et al.*, 1998). Diese treten aber auch in sehr alten Fliegen auf (persönl. Mitteilung Jose Botella-Munoz). Wie in Punkt 5.5.1 nochmals erläutert, könnten diese Strukturen auf Lipidoxidation zurückzuführen sein.

## 5.2. *Wolbachia*-Infektion

In den im Rahmen dieser Arbeit erstellten Elektronenmikroskopieaufnahmen des Stammes *sni<sup>1</sup>* sind deutlich *Wolbachia*-Bakterien zu erkennen. Beim Vergleich mit alten Aufnahmen konnte die Infektion auch dort festgestellt werden. PCR-Untersuchungen durch Bertl konnten nachweisen, dass *sniffer* mit dem Stamm *Wolbachia pipientis* Variation wMel infiziert ist (Bertl, 2005). Die in dieser Arbeit verwendeten Kontrollfliegen *w<sup>1118</sup>* und CantonS waren nicht infiziert. Die von Bertl mit der Linie DJ785, welche mit der selben *Wolbachia* Variante infiziert war, durchgeführten elektronenmikroskopischen Untersuchungen weisen keine der in *sniffer* beobachteten ultrastrukturellen Phänotypen auf (Bertl, 2005). Da der *sniffer*-Phänotyp durch Expression eines *UAS-sniffer*-Konstruktes gerettet werden kann, erscheint es als sehr unwahrscheinlich, dass die beobachtete Neurodegeneration auf die *Wolbachia*-Infektion zurückzuführen ist.

Eine Microarray-Studie zur Immunantwort nach einer *Wolbachia*-Infektion liegt derzeit nicht vor. Bourtzis und Kollegen beschreiben, dass eine *Wolbachia*-Infektion weder in *Aedes albopictus*, noch in *Drosophila simulans* eine Veränderung der Transkription von *Defensin* (*Def*) hervorruft. Da *Defensin* ein Schlüsselenzym der gegen Bakterien gerichteten Immunantwort darstellt, folgern sie daraus, dass *Wolbachia* keine antibakterielle Immunantwort auslöst, eine solche jedoch auch nicht unterdrückt (Bourtzis *et al.*, 2000).

Dennoch sind gerade in den Microarray-Untersuchungen in *sniffer* Gene in ihrer Expression verändert, die eine Reaktion auf die Infektion widerspiegeln könnten. Besonders die in den Microarrays nach bakterieller Infektion von Irving und DeGregorio als verändert reguliert beschriebenen Gene sollten daher vor einer endgültigen Interpretation nochmals überprüft werden (Irving *et al.*, 2001; DeGregorio *et al.*, 2001). Einer kritischen Betrachtung bedürfen insbesondere antimikrobielle Peptide und Proteasen.

Ca. 30% der aus dem Bloomington Stock Center stammenden *Drosophila*-Stämme sind mit *Wolbachia* infiziert (Clark *et al.*, 2005). Da die meisten veröffentlichten Studien eine mögliche Infektion mit *Wolbachia* nicht in Betracht ziehen, ist auch hier eine kritische Betrachtung notwendig.

Die befallenen Fliegen können zumeist relativ leicht von den Bakterien befreit werden, indem sie zwei bis drei Generationen auf Futter mit einer Antibiotikakombination von Ampicilin (500µg/ml) und Tetrazyklin (500µg/ml) gehalten werden (Bertl, 2005). Nach einer Antibiotikabehandlung der Mutante sollte sicherheitshalber nochmals eine Überprüfung interessanter in den Microarrays identifizierter Gene mittels quantitativer PCR erfolgen.

## 5.3. Expressionsunterschiede nach oxidativem Stress

Trotz Kontamination mit *Wolbachia* können die durchgeführten Microarrayversuche wichtige Erkenntnisse über die molekularen Auswirkungen oxidativen Stresses liefern, insbesondere, da die für die Sauerstoffexperimente verwendeten *w<sup>1118</sup>*-Fliegen nachweislich aus einer uninfizierten Linie stammten.

### 5.3.1. Vergleiche von verschiedenen Microarrays

Die Vergleiche mit den Microarrays von Landis und Kollegen zeigen, dass ein großer Teil der von ihnen als verändert beschriebenen Gene auch in Köpfen von  $w^{1118}$ -Fliegen entsprechend detektiert wird. Unterschiede liegen vermutlich darin begründet, dass Landis eine Kreuzung zwischen OregonR und rtTA(3)E2-Fliegen benutzt und diese Fliegen einen Tag länger mit Sauerstoff begast hat. Des Weiteren wurden im Gegensatz zu seinen Experimenten und den von Girardot und Kollegen durchgeführten Versuchen in dieser Arbeit Köpfe verwendet, um die Auswirkungen von oxidativem Stress auf neuronal angereichertes Gewebe zu untersuchen. Unterschiede zu den Ergebnissen von Girardot und Kollegen ergeben sich daneben durch die Verwendung von Paraquat,  $H_2O_2$  und Tunicamycin in deren Studie. Eine Vielzahl der durch diese Stressfaktoren verändert regulierten Gene wurde aber auch in dieser Arbeit detektiert.

Die Microarrays mit den *sni*<sup>-</sup>-Mutanten unterschiedlichen Alters oder nach O<sub>2</sub>-Begasung ergaben relativ große Übereinstimmungen. Nahezu die Hälfte aller detektierten Gene verhielt sich in jungen und alten Fliegen ähnlich. Da keiner der Microarrays in dieser Arbeit mehrmals durchgeführt wurde, könnten bei den nur in einem der drei Microarrays veränderten Genen auch einige falsch positive detektiert worden sein. Auf der anderen Seite finden sich in diesen Gruppen gerade auch Gene, die auf besondere Probleme der Mutante nach Sauerstoffstress oder im Alter hindeuten. Eine Überprüfung dieser Gene mit dem Lightcycler oder mit Northernblots sollte jedoch auf jeden Fall durchgeführt werden.

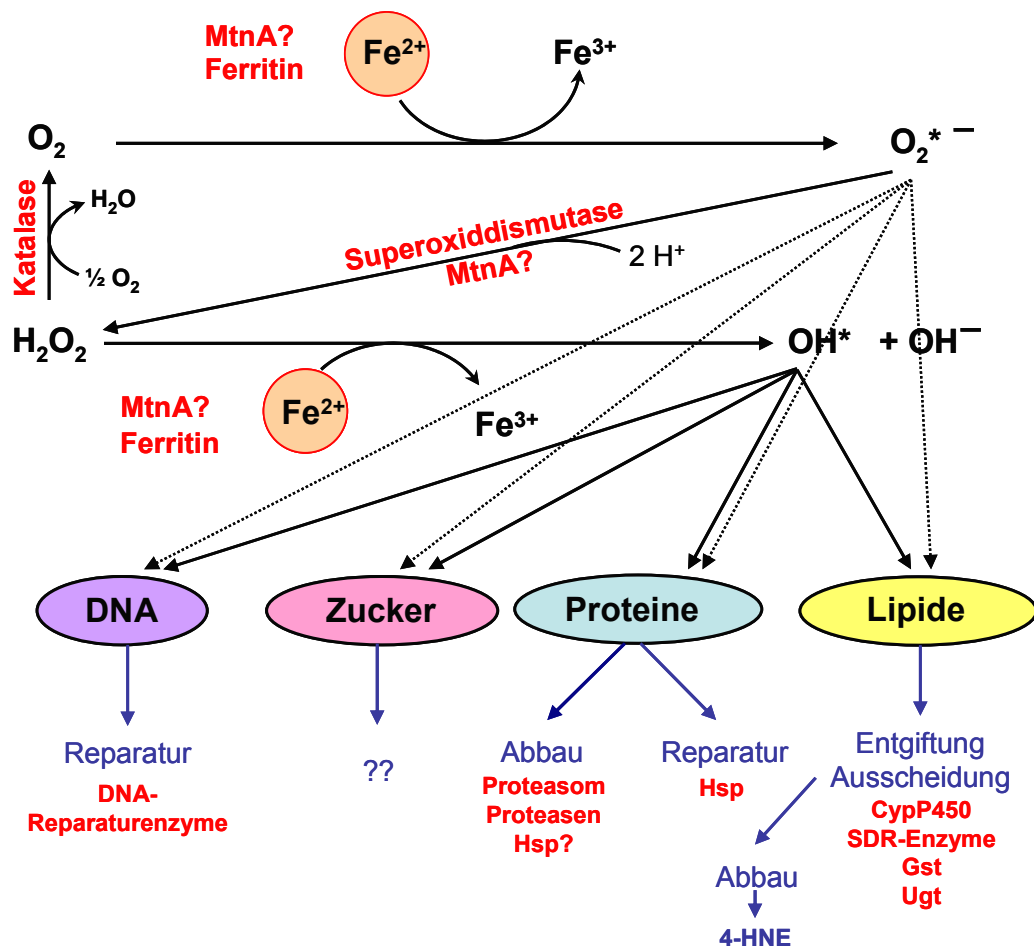
In den Vergleichen zwischen der *sni*<sup>-</sup>-Mutante und den sauerstoffgestressten Fliegen fällt auf, dass sich nur ca. 8-10% der Gene in allen Microarrays gleich verhalten. Diese geringe Anzahl könnte darauf zurückzuführen sein, dass in der *sni*<sup>-</sup>-Mutante unbekannte Signalwege, die den oxidativen Stress signalisieren, nicht aktiviert werden, oder dass in der Mutante ein wesentlich geringerer Stress vorherrscht als nach Sauerstoffbegasung. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass die Mutante in speziellen Zellkompartimenten oder spezifischen Zellen unter oxidativem Stress leidet, Sauerstoffstress aber möglicherweise zu oxidativem Stress in allen oder vielen Kompartimenten und nahezu allen Zellen führt. Um dieser Frage genauer nachzugehen, sollen die wichtigsten antioxidativen Reaktionen im Folgenden anhand von Abbildung 5.1 diskutiert werden.

Wie in der Einleitung bereits genauer beschrieben, entstehen ROS sowohl exogen als auch endogen. Während Lebewesen auf exogene Faktoren kaum Einfluss haben, können sie die endogene Entstehung von ROS zu einem gewissen Grad beeinflussen. Das Mitochondrium ist der Ort, der die meisten oxidativen Reaktionswege beinhaltet. Viele Wissenschaftler vermuten deshalb, dass dort auch die meisten oxygenen Spezies entstehen.

### 5.3.2. Atmungskette

Sauerstoffstress führt bei längerer O<sub>2</sub>-Begasung offensichtlich zu einer verminderten Expression von Genen der Atmungskette. Davon sind NADH-Ubiquinon-Oxidoreduktasen (Komplex I) ebenso wie Ubiquinon-Cytochrom-c Reduktasen (Komplex III) betroffen. Komplex I und Komplex III gelten bei der Atmungskette als Hauptentstehungsorte von Superoxidradikalen (Harper *et al.*, 2004). Komplex IV trägt selbst nicht zur Entstehung von Superoxidradikalen bei. Dennoch konnte durch Hemmung von Cytochrom-c-Oxidasen, die im

Sauerstoffexperiment ebenfalls herunterreguliert waren, die Entstehung von Superoxidradikalen verringert werden (review: Andreyev *et al.*, 2005). Während nach eintägiger Sauerstoffbegasung keine Herunterregulierung von Genen der Atmungskette in *w<sup>1118</sup>*-Fliegen beobachtet wurde, konnte diese in *snr<sup>1</sup>*-Fliegen, die einen Tag mit O<sub>2</sub> begast wurden, klar detektiert werden. Nahezu alle im Sauerstoff herunterregulierten Gene waren außerdem sowohl in alten gegenüber jungen CantonS-, als auch alten gegenüber jungen *sniffer*-Fliegen deutlich herunterreguliert. Dieses Ergebnis wird gestützt durch die Microarrayversuche von Landis und Kollegen, die im Alter ebenfalls reduzierte Transkriptmengen von Enzymen der Atmungskette nachweisen konnten. Eine Reduktion nach Sauerstoffbegasung fanden sie jedoch nicht (Landis *et al.*, 2004). Auch Paraquat, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und Tunicamycin führten nicht zu einer verminderten Transkription dieser Gene (Girardot *et al.*, 2004). Die Verringerung von Genen der Atmungskette könnte also der Reduzierung von ROS dienen. Möglicherweise findet diese Verringerung hauptsächlich in Zellen des Kopfes statt, so dass sie in den Studien von Girardot und Landis übersehen wurde.



**Abbildung 5.1: Entstehung und Wirkungsweise Reaktiver oxygenen Spezies und zelluläre Abwehrsysteme.** Metallkatalysierte Reaktionen führen zur Bildung von Superoxidradikalen, die in der Zelle durch die Superoxiddismutase zu Wasserstoffperoxid abgebaut werden. Metalle werden vermutlich durch Ferritine und Metallothioneine gebunden, so dass sie nicht für metallkatalysierte Reaktionen zur Verfügung stehen. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> kann durch die Katalase zu H<sub>2</sub>O und O<sub>2</sub> abgebaut werden, oder kann ebenfalls mit Metallen reagieren und zur Bildung von Hydroxylradikalen führen. Superoxidradikale und Hydroxylradikale führen zur Schädigung von DNA, Zuckern, Proteinen und Lipiden. DNA und Proteine können von Reparaturenzymen repariert werden, stark geschädigte Proteine und Lipide werden abgebaut und wiederverwertet oder ausgeschieden.

### 5.3.3. Metallbindende Proteine

#### 5.3.3.1. Ferritin

Neben der Atmungskette entstehen ROS bei unkontrollierten metallkatalysierten Reaktionen in Lebewesen. Bei der sogenannten Fenton-Reaktion werden durch Oxidation von Übergangsmetallen wie Eisen, Mangan, Kupfer und Kobalt sowohl Superoxidradikale als auch Hydroxyl-Radikale gebildet (siehe Abbildung 5.1) (reviews: Stadtman & Berlett 1997; Chaudhuri *et al.*, 2005). Diese Reaktion wird nur durch freie Metalle katalysiert (Orino *et al.*, 2001). Nach Sauerstoffbegasung kommt es in den Fliegen bereits nach sehr kurzer Zeit zu einer Hochregulation der beiden Ferritin-Gene *Fer1HCH* und *Fer2LCH*. Diese Hochregulation wurde sowohl mit dem Lightcycler bestätigt als auch durch die Ergebnisse von Landis und Kollegen und von Girardot und Kollegen nach Paraquat-Stress gestützt (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004). Ferritine können große Mengen an Eisen binden, ihre genaue Funktion in Insekten ist jedoch unklar. Vermutlich führt die erhöhte Expression zu einer verringerten Konzentration von potentiell toxischem freiem Eisen und somit zu einer Verringerung des oxidierenden Potentials.

Die Menge der Ferritine wird normalerweise posttranskriptionell durch Eisen-Regulierende-Proteine (*Irp1*), die Translation und Stabilität der Ferritine beeinflussen, reguliert. Wenn in den Zellen viel Eisen vorhanden ist, reagieren Irp-1A und Irp-1B als zytoplasmatische Aconitasen, bei Eisenbedarf verändern sie die Expression der Ferritine (review: Cairo *et al.*, 2002). Während die Expression der beiden *Drosophila Irps* nach Sauerstoffstress nicht verändert wird, ist *Irp-1B* in der Mutante erhöht, *Irp-1A* jedoch reduziert. Bisher ist noch unklar, warum *Drosophila* zwei homologe *Irp-1*-Gene besitzt. Die Tatsache, dass eines der beiden hoch-, das andere jedoch herunterreguliert ist, schließt die von Muckenthaler diskutierte Möglichkeit aus, dass es sich schlichtweg um eine Duplikation handelt, um mehr *Irp-1* für die Zellen zur Verfügung zu stellen. Es erscheint eher wahrscheinlich, dass die beiden Proteine die Expression unterschiedlicher Gene mit IRE (iron responsible elements) regulieren, oder dass die Expression der beiden durch unterschiedliche Mechanismen als Antwort auf Eisen oder verschiedene ROS reguliert wird (Muckenthaler *et al.*, 1998). Warum es in *snr1* zu keiner Hochregulation der Ferritine, aber zu einer nach Sauerstoffstress nicht beobachteten Veränderung der Regulation von *Irp-1* kommt, ist unklar. Möglicherweise hängt die Art der Regulation der Ferritine, von der Intensität oder Art des oxidativen Stresses ab. Bei sehr starkem oxidativen Stress, wie in 99,5%igem O<sub>2</sub> oder bei Paraquatbehandlung, könnte eine Erhöhung der Transkription notwendig werden, bei schwachem oxidativen Stress, wie er möglicherweise in der Mutante auftritt, könnte eine posttranskriptionelle Regulation ausreichend sein. Arbeiten, die sich mit der Eisenregulation und der Funktion der Ferritine befassen, werden diese Frage in Zukunft möglicherweise beantworten können.

#### 5.3.3.2. MetallothioneinA

Ein weiteres metallbindendes Protein, das bereits nach kurzer Sauerstoffbegasung hochreguliert ist, ist *MtnA*. Diese Hochregulation nach oxidativem Stress wurde auch von Landis und Kollegen und Girardot und Kollegen nach Paraquatstress beobachtet und in dieser Arbeit mit dem Lightcycler bestätigt (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004). Nach gängiger

Meinung führt oxidativer Stress zur Aktivierung des Metalltranskriptionsfaktors-1 (Mtf-1) und damit zur Expression von Genen mit sogenannten Metallresponse-Elementen (MRE), wie zum Beispiel die Metallothioneine (review: Lichtlen *et al.*, 2001). Metallothioneine binden in den Zellen vor allem Zink, Cadmium, Kupfer, Quecksilber und Silber und schützen somit vor toxischen Schwermetallen (review: Sato *et al.*, 2002). Außerdem gibt es Hinweise, wonach Metallothioneine eine neuroprotektive Rolle in ALS und multipler Sklerose haben könnten (Nagano *et al.*, 2001; Espejo *et al.*, 2001). Durch die Bindung von redoxaktivem Kupfer könnte MtnA in den Zellen eine Aufgabe wahrnehmen, die der der Ferritine entspricht (vergleiche Abbildung 5.1). Säugetier-Metallothionein wird zudem eine direkte Funktion als Radikalfänger zugeschrieben (Sato *et al.*, 1992).

Trotz dieser vielen Hinweise auf die antioxidative Funktion von Metallothioneinen führte weder die Überexpression mit einem *UAS-MtnA*-Konstrukt, noch die Verwendung von zwei *Mtf-1*-Mutanten-Linien, die vermutlich keine Metallothioneine mehr besitzen, zu einer deutlich verlängerten oder verkürzten Lebenserwartung unter Sauerstoffstress. Weitreichender Schutz oder besondere Sensitivität der Neuronen konnte ebenfalls nicht beobachtet werden. Zur endgültigen Beantwortung der Frage nach der Neuroprotektion sollten jedoch noch Quantifizierungen dopaminerger Neuronen nach Sauerstoffbegasung erfolgen.

Die Überprüfung mit RT-PCR zeigte, dass die verwendeten *UAS*-Konstrukte zu der gewünschten Erhöhung der RNA-Menge führen. Eine automatische Erhöhung der Proteinmenge ist damit jedoch nicht verbunden, da die Menge der Proteine sowohl posttranskriptionell, als auch durch ihre Halbwertszeit geregelt werden könnte. Eine Überprüfung mit einem derzeit nicht vorhandenen Antikörper wäre zur Beantwortung dieser Frage wünschenswert. Daneben könnten für die Funktion von MtnA weitere bisher unbekannte Kofaktoren von Bedeutung sein, die in den *UAS*-Linien nicht erhöhte sind.

Die fehlende Hypersensitivität der *Mtf-1*-Mutanten könnte damit erklärt werden, dass Zellen beim Fehlen der Metallothioneine noch andere Möglichkeiten besitzen, Schwermetalle, z.B. durch Ausscheidung unschädlich zu machen. Diese Metalle würden bei oxidativem Stress aus zerstörten Proteinen freigesetzt und von MtnA gespeichert, was eine Expressionserhöhung nach Sauerstoffstress sinnvoll macht, um wertvolle Metalle später bei Bedarf schnell wieder zur Verfügung stellen zu können. Dies würde auch erklären, warum es in der *sniffer*-Mutante nicht zu einer Hochregulation von *MtnA* kommt. Möglicherweise werden dort durch den milderen (langsameren) oxidativen Stress nicht so viele Proteine zerstört und damit nicht so viele Metalle freigesetzt. Eine starke Hochregulation von MetallothioneinA wäre damit nicht notwendig. Folglich führen Überexpression und Suppression in der *sniffer*-Mutante auch zu keiner Veränderung der Phänotypen.

#### 5.3.4. Superoxiddismutase und Katalase

Als Nebenprodukt des normalen Metabolismus, aber auch durch Metall-katalysierte Reaktionen und besonders nach Sauerstoffstress kommt es in Zellen zur Bildung von ROS. Wie in Abbildung 5.1 zu sehen ist, entstehen dabei als erstes reaktives Zwischenprodukt Superoxidradikale. Superoxidradikale werden durch Superoxiddismutasen zu Wasserstoffperoxid abgebaut, welches durch die Katalase zu unschädlichem Wasser und Sauerstoff dissoziiert wird. Im Wesentlichen spielen dabei eine zytoplasmatische Cu/Zn-Superoxiddismutase (*Sod1*) und eine mitochondriale Mn-Superoxiddismutase (*Sod2*) die wichtigste

Rolle bei der Beseitigung von Superoxidradikalen (review: Sampayo *et al.*, 2003). Sowohl die in dieser Arbeit durchgeführten Expressionsanalysen als auch die Ergebnisse von Landis und Kollegen und Girardot und Kollegen zeigen, dass weder die beiden Superoxiddismutasen noch die Katalase in Folge von oxidativem Stress transkriptionell reguliert werden (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004).

Im Rahmen dieser Arbeit konnte dennoch eine Veränderung der Katalase-Aktivität gemessen werden. Die für die Kontrollen ermittelte Aktivität entspricht in etwa der von Kwong und Kollegen für verschiedene zehn Tage alte wildtypische Fliegen festgestellten Aktivität (Kwong *et al.*, 2000). Sauerstoffstress führt bereits nach einem Tag Begasung zu deutlich erhöhter Aktivität. Auch *sniffer*-Mutanten weisen im Vergleich zu Kontrollen eine deutlich erhöhte Katalase-Aktivität auf. Dies bestätigt die Vermutung, dass *sniffer*-Fliegen unter oxidativem Stress leiden. Allerdings scheint die Katalase-Aktivität in der Mutante nach O<sub>2</sub>-Begasung nicht weiter anzusteigen. Möglicherweise haben *sniffer*-Fliegen Probleme, durch Sauerstoff verursachten Stress zu erkennen. Dies könnte auch erklären, warum verschiedene antioxidative Enzyme in der Mutante auch nach Sauerstoffbegasung nicht erhöht werden. Möglicherweise sind aber auch andere Enzyme limitierend für die antioxidative Abwehr und eine weitere Erhöhung der Katalase-Aktivität würde keinen weiteren Vorteil für die Zellen bedeuten. Dafür spricht, dass die zusätzliche Expression der Katalase weder wildtypische Fliegen noch die *sniffer*-Mutante vor oxidativem Stress schützen kann. Auch die zusätzliche Expression der humanen zytosolischen Superoxiddismutase (*Sod1*) schützt Fliegen nicht vor frühem Tod nach Sauerstoffbegasung. Ein genereller Schutz von Neuronen konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Griebel beschreibt jedoch, dass dopaminerge Neuronen durch Überexpression von *Katalase* oder *Sod1* vor Neurodegeneration teilweise geschützt werden können (Griebel, 2005).

Überexpression von zytoplasmatischer *Sod1* führt in der *sniffer*-Mutante zu einer Rettung des Geotaxis-Phänotyps. Die Lebenserwartung der Fliegen wird nahezu auf wildtypisches Niveau gerettet. Die verwendete Superoxiddismutase ist zytosolisch lokalisiert. Dies bestärkt die auf Anti-Sniffer-Antikörperfärbungen nach Überexpression in pdf-Neuronen beruhende Vermutung, dass Sniffer ebenfalls zytosolisch lokalisiert sein könnte. Wahrscheinlich wird die Superoxiddismutase stromaufwärts von Sniffer benötigt. Weniger Superoxidradikale würden weniger oxidative Schäden bedeuten, die Sniffer möglicherweise reparieren müsste. Andererseits könnte die Aufgabe der Superoxiddismutase auch teilweise oder ganz stromabwärts von Sniffer liegen. Weniger Sniffer würde mehr oxidierte Lipide/Moleküle verursachen, die eine erhöhte Bildung von Superoxidradikalen zur Folge haben. Diese verstärkte Superoxidradikalbildung würde von der Superoxiddismutase unschädlich gemacht. Versuche durch Überexpression der mitochondrialen Superoxiddismutase und von RNAi-Konstrukten der zytosolischen und mitochondrialen Superoxiddismutase sollten weitere Hinweise auf die Kompartimente in der Zelle liefern, in denen die *sni<sup>1</sup>*-Mutante besonders sensitiv ist. Außerdem sollte das neuroprotektive Potential der vier Konstrukte in dopaminergen Neuronen der *sniffer*-Mutante quantifiziert werden.

Eine Koüberexpression von *Sod1* und *Katalase* im *sniffer*-Hintergrund nützt den Fliegen nicht oder ist sogar schädlich. Ein ähnliches Ergebnis, wonach Überexpression von *Sod1* die Lebenserwartung von wildtypischen Fliegen verlängern kann, Überexpression von *Katalase* keinen Effekt hat und Koüberexpression die Verlängerung der Lebenserwartung in *Sod1*-

überexprimierenden Fliegen aufhebt, wurde bereits von Phillips und Kollegen veröffentlicht (Phillips *et al.*, 2000). Ob dieser Effekt auf einen Einfluss erhöhter H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Mengen in *Sod1*-überexprimierenden Fliegen zurückzuführen ist, ist bisher unklar.

### 5.3.5. Oxidative Schäden

Die bisher diskutierten Proteine und Enzyme dienen der Verhinderung von oxidativen Schäden. Können Superoxiddismutase und Katalase Superoxidradikale und H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> nicht rechtzeitig beseitigen, kommt es zu oxidativen Schäden an DNA, Zuckern, Proteinen und Lipiden.

#### 5.3.5.1. Oxidative Schäden der DNA und THF-Weg

In den Microarrays gibt es deutliche Hinweise, dass O<sub>2</sub>-Stress zu Schäden an der DNA führen kann. So treten nach Sauerstoffbegasung vermutlich Doppelstrangbrüche auf. Die Produkte der hochregulierten Gene *Mre11* und *Rad50* dienen der Reparatur solcher Doppelstrangbrüche (Williams *et al.*, 2005). Auch die ligase4 und Ku80 spielen vermutlich eine Rolle bei der Reparatur von Doppelstrangbrüchen (Budman *et al.*, 2005). Weitere DNA-Reparaturenzyme konnten in den Microarrays detektiert werden.

In der *sniffer*-Mutante ist keines dieser Gene hochreguliert. Vermutlich treten in der Mutante keine so massiven DNA-Schäden auf. Dies könnte daran liegen, dass *sniffer*-Fliegen unter einer milderen Form von oxidativem Stress leiden. Dennoch ist mit dem Gen *photorepair* in *sniffer* eine Photolyase hochreguliert, die Pyrimidindimere reparieren kann. Mit dem Gen *phr6-4* wird auch nach Sauerstoffstress eine Photolyase hochreguliert. Photorepair benötigt FAD und 5,10-Methenyltetrahydrofolat als Kofaktoren (Boyd & Harris, 1987). Eine Reihe von Genen des Tetrahydrofolatweges scheint nach oxidativem Stress stets hochreguliert zu sein. Dies wird sowohl in den Microarrays von Girardot und Kollegen als auch von Landis und Kollegen bestätigt (Girardot *et al.*, 2004; Landis *et al.*, 2004).

Neben ihrer Aufgabe als Kofaktoren für Photorepair werden Tetrahydrofolatderivate auch bei der nach oxidativem Stress ebenfalls immer hochregulierten Purinbiosynthese benötigt. Genau wie in den Untersuchungen von Landis und Kollegen konnte eine parallele Erhöhung von Genen der Pyrimidinbiosynthese weder in *sniffer*, noch nach O<sub>2</sub>-Begasung festgestellt werden. Die Bedeutung der selektiven Hochregulation der Purinbiosynthese ist unklar. Eine Möglichkeit wäre, dass geschädigte Pyrimidine durch Photolyasen repariert werden, während Purine ausgetauscht werden müssen. Allerdings scheint es eher unwahrscheinlich, dass in Köpfen, in denen nur noch relativ wenig Zellteilung auftritt, eine große Menge an zusätzlichen Purinen benötigt wird, die eine deutliche Hochregulation der Purinbiosynthese notwendig machen würde. Eine alternative Erklärung könnte ein erhöhter Bedarf an ATP, NAD(P)H und GTP in den Zellen sein. Allerdings führt die reduzierte Atmungskette nicht zu einer erhöhten Synthese von ATP, das auch für die Bildung von GTP oder NAD(P)H benötigt wird. Möglicherweise werden geschädigte oder auch ungeschädigte Purine zu Harnsäure (Urat) abgebaut. Harnsäure wirkt vermutlich als bedeutendes Antioxidanz (review: Glantzounis *et al.*, 2005).

Der Oxidoreduktase *CG18522*, die nach oxidativem Stress ebenfalls stets hochreguliert ist, wird in der Flybase eine Funktion im Purinbasenmetabolismus zugeschrieben. Homologien



bestehen zu den humanen Genen Xanthindehydrogenase und den Aldehydoxidasen I und II. Während die Funktion der Aldehydoxidasen unbekannt ist, stellt die Xanthindehydrogenase das Schlüsselenzym im Abbau von Purinen zu Harnsäure dar. Allerdings sind in *Drosophila* mit den in den Microarrays unveränderten Genen *Aldox-I*, *rosy* und *CG6045* bereits Gene bekannt, deren Produkten die entsprechenden Funktionen zugeschrieben werden.

Da *CG18522* die Xanthindehydrogenasedomänen I und II aufweist, könnte es durchaus möglich sein, dass seine *in-vivo* Rolle der Abbau von Purinen ist. Daher schien es sinnvoll zu sein, sowohl Überexpression als auch Knockdown zu überprüfen. Die Überexpression zeigte weder im Wildtyp noch in der Mutante eine Veränderung der Resistenz gegenüber oxidativem Stress. Ein Teil der verwendeten silencing-Konstrukte war während der Entwicklung letal, die Verwendung von lebensfähigen Konstrukten konnte die Sensitivität gegenüber Sauerstoffstress nicht erhöhen. Möglicherweise ist in diesen Linien die Restproteinmenge ausreichend, so dass kein sichtbarer Phänotyp verursacht werden kann.

Tetrahydrofolate dienen neben den zuvor erwähnten Aufgaben auch als Methylendonoren für Methylierungsreaktionen. Dabei können Lipide, Proteine, DNA und Hormone methyliert werden (review: Scott *et al.*, 1999). Enzyme des Methylierungszyklus sind sowohl in der Mutante als auch nach O<sub>2</sub>-Stress hochreguliert. Aus den Expressionsanalysen geht jedoch nicht hervor, welches Substrat verstärkt methyliert wird.

#### 5.3.5.2. Oxidative Schäden an Zuckern?

In der Mutante fällt eine deutliche Hochregulation des Gens *Pepck*, das für das geschwindigkeitsbestimmende Enzym der Gluconeogenese kodiert, auf. Daneben ist mit *fbp* ein weiteres für die Gluconeogenese spezifisches Enzym hochreguliert (Stryer, S.517). Wahrscheinlich wird in der Mutante vermehrt Glucose-6-Phosphat gebildet, das möglicherweise durch den Pentosephosphatweg zur Ribose-5-Phosphat-Synthese verwendet wird. Dieses dient als Ausgangspunkt für die Purinbasensynthese.

In der Mutante sind daneben außerdem Zitratzyklus und  $\beta$ -Oxidation hochreguliert. Dadurch wird vermutlich der Nachschub von Pyruvat für die Gluconeogenese zur Verfügung gestellt. Verstärkte Energiegewinnung erscheint als Grund hierfür eher unwahrscheinlich zu sein, da es dann nicht zu erhöhter Gluconeogeneserate kommen sollte.

Daneben finden sich in der Mutante weitere Anhaltspunkte, die auf einen erhöhten Bedarf an Glucose deuten. So sind in *sniffer* etliche Gene hochreguliert, deren Funktion der Abbau von Glycogen oder Stärke ist. Anscheinend benötigt die Mutante wesentlich mehr Zucker als Fliegen, die mit O<sub>2</sub> gestresst wurden, obwohl in beiden verstärkte Purinbiosynthese stattzufinden scheint. Es könnte daher sein, dass Glucose-6-Phosphat zur Bildung anderer Zuckerderivate verwendet wird, um entweder geschädigte Zucker zu ersetzen oder als ‚Kofaktor‘ für die Ausscheidung toxischer Verbindungen.

#### 5.3.5.3. Oxidative Schäden an Proteinen

Während wenig über oxidative Schäden an Zuckern und deren Reparatur oder Ausscheidung bekannt ist, ist Proteinoxidation relativ gut untersucht. Proteinoxidation führt unter anderem zur Bildung von Proteincarbonylgruppen (Stadtman & Barlett, 1997). Diese können sowohl spektrophotometrisch als auch mit Antikörpern nachgewiesen werden. Ein Anstieg an

Proteincarbonylgruppen konnte in dieser Arbeit sowohl nach Sauerstoffstress als auch im Alter nachgewiesen werden. Dabei ist auffällig, dass *w<sup>1118</sup>*-Fliegen nach sechs Tagen Sauerstoffbegasung, also zu einem Zeitpunkt, an dem sie schon unter massiver Neurodegeneration leiden, einen vergleichbaren Proteincarbonylgehalt aufweisen wie 25 Tage alte Fliegen, bei denen keinerlei Neurodegeneration auftritt. Dies beweist, dass die Gesamt-Protein-Carbonylmenge nicht für die beobachtete Neurodegeneration verantwortlich sein kann. Auch Zellen mit besonders hohem Carbonylgehalt oder spezifische carbonylierte Proteine wurden nach Sauerstoffbegasung nicht beobachtet. Dagegen weisen pigmentierte Fliegen einen deutlich erhöhten Proteincarbonylgehalt auf, der aber nicht auf spezifische Proteine zurückzuführen ist. Die Ursache dafür ist unklar.

Obwohl es sich bei Sniffer um die aktivste Carbonylreduktase in *Drosophila* handelt (Botella *et al.*, 2004), konnte weder ein deutlicher Anstieg der allgemeinen Proteincarbonylierung noch von einzelnen carbonylierten Proteinen detektiert werden. Erhöhte Carbonylierung in spezifischen Zellen der Mutante wurde ebenfalls nicht beobachtet. Dies lässt vermuten, dass die *in-vivo*-Funktion von Sniffer nicht die allgemeine Reduzierung von Proteincarbonylgruppen ist.

Oxidative Modifizierungen können zur Missfaltung von Proteinen und zur Bildung von Aggregaten führen. Vermutlich können Hitzeschockproteine solche Aggregate verhindern, indem sie fehlgefaltete Proteine reparieren (vergleiche Abbildung 5.1) (review: Morrow *et al.*, 2003). Genau wie in den Microarrays von Landis und Kollegen und Girardot und Kollegen konnte auch in dieser Arbeit nach oxidativem Stress die Hochregulation von Hitzeschockproteinen beobachtet werden (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004). Die Überexpression des mitochondrialen *hsp22* führt zu einer Verlängerung der Lebenserwartung unter Sauerstoff-Stress. Dies bestätigt Daten von Morrow und Kollegen, die durch Überexpression von *hsp22* gegen Paraquatstress schützen konnten (Morrow *et al.*, 2004). Eine vergleichbare Verlängerung der Lebenserwartung nach Sauerstoffstress konnte durch Überexpression von *Hsc70-3*, des einzigen im endoplasmatischen Retikulum lokalisierten Hitzeschockproteins, erreicht werden. Überexpression des zytoplasmatischen *Hsc70-4*-Gens führte zur deutlichsten Verlängerung der Lebenserwartungen nach Sauerstoffstress.

Die Überexpression von proteinfaltenden Hitzeschockproteinen führt also sowohl in Mitochondrien als auch im ER und im Zytoplasma zu einer verbesserten Resistenz gegenüber Sauerstoffstress. Daraus kann geschlossen werden, dass Sauerstoff sowohl in Mitochondrien als auch im Zytosol zu einer Fehlfaltung von Proteinen führt. Fehlgefaltete Proteine im ER können sowohl vom ER als auch von der Zelloberfläche oder von einem der mit dem Endo-, bzw. Exozytoseweg verbundenen Organellen stammen. Ob diese Hitzeschockproteine vor Neurodegeneration schützen können, sollte durch Quantifizierung von dopaminergen Neuronen nach Sauerstoffstress genauer überprüft werden. Überraschenderweise führt die *sniffer*-Mutation zu einer starken Herunterregulation der Expression von Hitzeschockproteinen. Dies erweckt den Eindruck, als ob es in der Mutante zu weniger falsch gefalteten Proteinen kommt. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass die *sniffer*-Mutante nicht in der Lage ist, fehlgefaltete Proteine wahrzunehmen.

Werden fehlgefaltete Proteine nicht repariert, können sie durch das Ubiquitin-Proteasom-System abgebaut werden (review: Grune *et al.*, 2003). In der *sniffer*-Mutante kommt es zu einer Hochregulation von diversen Proteasomuntereinheiten, möglicherweise in Folge der

fehlenden Reparaturtätigkeit der Hitzeschockproteine. Milder oxidativer Stress führt im Zellkultursystem zu erhöhtem proteasomalem Abbau (Gieche *et al.*, 2001; Grune *et al.*, 1995), nach starkem oxidativem Stress kommt es dagegen zu verringertem proteasomalem Abbau (review: Grune *et al.*, 2004). Es könnte also auch sein, dass in der *sniffer*-Mutante milder oxidativer Stress vorherrscht, während 99,5%iger Sauerstoff zu sehr starkem Stress führt.

Starker oxidativer Stress führt zu einer Herunterregulation von Proteasen. Landis und Kollegen führen dies auf einen reduzierten Proteinturnover zurück (Landis *et al.*, 2004). In *sni*<sup>1</sup> ist dagegen eine Hochregulation von Proteasen zu beobachten. Da jedoch bakterielle Infektionen einen großen Einfluss auf die Degradation von Proteinen haben, sollte die Expression einiger Gene des Proteasomsystems und einiger Proteasen nach Antibiotikabehandlung der *sniffer*-Fliegen nochmals mit quantitativer PCR überprüft werden.

#### 5.3.5.4. Entgiftungsenzyme und oxidative Schäden an Lipiden

Sowohl in der Mutante als auch in den sauerstoffgestressten Fliegen, wie auch nach Paraquat- oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Stress kommt es zur veränderten Expression zahlreicher Enzyme, die allgemein als Entgiftungsenzyme bezeichnet werden (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004). Diese werden nochmals in Phase I und Phase II Enzyme unterteilt. Zu den Phase I Enzymen werden Enzyme der beiden sehr diversen Familien der SDR- und CypP450-Enzyme gerechnet. Phase I und II Enzyme dienen vermutlich hauptsächlich der Entgiftung und letztendlich Ausscheidung lipophiler Moleküle (review: Gems *et al.*, 2005). Substrate dafür sind neben Xenobiotika wie Medikamente und Pestizide, unter anderem auch Alkohole, Eicosanoide, Geruchsmoleküle, Steroide und Oxylipide (review: Coon, 2003). Dabei führen die Reaktionen von CypP450-Enzymen offensichtlich zur verstärkten Bildung von reaktiven oxygenen Spezies (review: Zangar *et al.*, 2004). Eine Herunterregulierung von CypP450 Enzymen würde also möglicherweise die Bildung von ROS reduzieren, während eine Hochregulation für den Abbau toxischer Substanzen wie Oxylipiden oder die Synthese von Signalmolekülen notwendig wäre.

Ein wichtiger Schritt, der zur Beseitigung von endogenen und exogenen Aldehyden, Ketonen und Quinonen führt, ist die Reduktion von Carbonylgruppen. Diese Reaktionen werden durch Aldo-Ketoreduktasen und Kurzketten Dehydrogenasen/Reduktasen (SDR = Short chain Dehydrogenase/Reductase) katalysiert. Die physiologische Rolle der meisten SDR-Enzyme ist bisher unbekannt. Neben *sniffer* sind nach Sauerstoffstress fünf SDR-Enzyme hochreguliert. In der Mutante kommt es möglicherweise zur Hochregulation von vier SDR-Enzymen, wobei *scully* (*scu*) und *CG3415* eine Rolle im Fettstoffwechsel spielen (Shafqat *et al.*, 2003).

Die durch Phase I Enzyme gebildeten Metabolite werden anschließend durch Phase II Enzyme mit Glucuronsäuren, Sulfaten, Glutathionen oder Acetylgruppen verbunden (review: Gonzalez, 2004). Dadurch werden sie hydrophiler und können anschließend leichter ausgeschieden werden (Luque *et al.*, 2002). Sowohl nach Sauerstoffbegasung als auch in der Mutante kann eine deutliche Hochregulation einiger Phase II Enzyme wie UDP-Glucuronosyltransferasen und Glutathion-S-Transferasen, beobachtet werden. Erhöhte Glucuronosyltransferaseaktivität in der *sni*<sup>1</sup>-Mutante könnte den erhöhten Bedarf an Zuckern und die damit beobachtete Hochregulation der Glucoseproduktion in der Mutante erklären.

Sawicki und Kollegen konnten zeigen, dass 4-HNE, ein Abbauprodukt aus der Degradation oxidierter Lipide, ein mögliches Substrat für die Glutathion-S-Transferase GstE1 darstellt (Sawicki *et al.*, 2003). Die ubiquitäre Überexpression von GstE1 konnte jedoch keine verstärkte Resistenz in der *sniffer*-Mutante oder nach Sauerstoffstress hervorrufen.

Eine weitere sowohl nach Sauerstoffstress als auch in der Mutante und nach Paraquatstress hochregulierte Glutathion-S-Transferase ist GstE7 (Girardot *et al.*, 2004). Seine Hochregulation konnte mit dem Lightcycler bestätigt werden, Landis und Kollegen bestätigen diese jedoch nicht (Landis *et al.*, 2004). Die Substrate von GstE7 sind nicht untersucht. Weder eine P-Element Mutante noch die Überexpression konnte eine Veränderung der Resistenz gegenüber Sauerstoffstress oder in der Mutante verursachen.

Screenartige Tests weiterer erhältlicher Mutanten von Genen, die entweder in der Mutante oder nach Sauerstoffstress in ihrer Expression verändert waren, konnten keine erhöhte Sensitivität oder Resistenz der Linien gegenüber Sauerstoffstress aufzeigen. Getestet wurden Cyp6a14, einige Glutathion-S-Transferasen und einige UDP-Glycosyltransferasen. Die Linien wurden jedoch nicht darauf untersucht, ob und welchen Einfluss die P-Elemente auf die Expression der entsprechenden Gene haben. Da die einzelnen Glutathion-S-Transferasen vermutlich aus Duplikationen von Gengruppen entstanden sind (Sawicki *et al.*, 2003), wäre es möglich, dass verschiedene Glutathion-S-Transferasen die gleichen Reaktionen ausführen können. Eine Mutation in einem der Gene würde dann zu keinem Phänotyp führen.

#### 5.3.6. Antimikrobielle Peptide

Auffällig ist eine Hochregulation verschiedener antimikrobieller Peptide nach oxidativem Stress. Sowohl die Sauerstoffexperimente in dieser Arbeit als auch die Ergebnisse von Landis und Kollegen, die eine Hochregulation im Alter und nach Sauerstoffstress feststellten und auch die von Girardot und Kollegen bestätigen diese Hochregulation (Landis *et al.*, 2004; Girardot *et al.*, 2004). Diese könnte auf erhöhte Pathogenmengen im Alter oder nach oxidativem Stress in Folge eines teilweisen Funktionsverlusts des Immunsystems oder dem Zusammenbruch von Barrieren, wie zum Beispiel in den Epithelien des Darms oder der Tracheen, zurückzuführen sein. Eine alternative Erklärung wäre, dass mikrobielle Infektionen in den Fliegen durch das Auftreten von oxidativem Stress am Entzündungsort wahrgenommen werden und ROS somit zu einer direkten Hochregulation antimikrobieller Peptide führen (Landis *et al.*, 2004).

#### 5.4. Einfluss der Thioredoxinreduktase

Anders als in vorhergegangenen Studien vermutet (Botella *et al.*, 2004), beeinflusst die P-Element-Insertion, die den *sniffer*-Phänotyp verursacht, daneben auch die Transkription der Thioredoxinreduktase. Die Transkriptmenge wird dabei auf ca. 30% reduziert. Nicht näher untersucht wurde jedoch, welche der drei Spleiss-Formen davon betroffen sind. Da sich das P-Element 5' des Translationsstarts im ersten Exon der *Trxr-1A* befindet, ist zu vermuten, dass zumindest die zytosolische Form der Thioredoxinreduktase betroffen ist. Dabei kommt es jedoch offensichtlich nicht zu ihrem Totalverlust, da dieser letal sein müsste (Missirilis *et al.*, 2001).

Die beiden untersuchten Deletionen *sni*<sup>2</sup> und *sni*<sup>3</sup> verursachen dagegen Letalität, die weder durch Koexpression von *sniffer* und *Trxr-1A*, noch *sniffer* und *Trxr-1B*, noch *Trxr-1A* und *Trxr-1B* zu retten ist. Während die Deletion *sni*<sup>3</sup> mit Sicherheit zu einem Totalverlust von *Trxr-1A* führt, da hier das gesamte erste Exon mit dem Translationsstart fehlt, ist die kodierende Sequenz der *Trxr-1A* in *sni*<sup>2</sup> nicht betroffen. Da eine Rettung mit *sniffer* und einer der beiden *Trxr-1*-Formen nicht möglich ist, scheinen hier jedoch wichtige genregulatorische Bereiche der beiden *Trxr-1* Spleiss-Formen von der Deletion betroffen zu sein. Die Koüberexpression der beiden Thiooxidoreduktasen *Trxr-1A* und *Trxr-1B* führt zu keiner Rettung, da von der Deletion entweder auch noch die dritte Spleissvariante *Trxr-1C* betroffen ist, die dann ebenfalls für die Entwicklung der Fliegen notwendig wäre, oder da *Sniffer* für die Entwicklung der Fliegen essentiell ist.

Für letztere Theorie sprechen die Versuche mit einem RNAi-Konstrukt zur weiteren Reduzierung der *sniffer*-Transkriptmenge im *sni*<sup>1</sup>-Hintergrund. Diese führt zur teilweisen Letalität. Dies zeigt, dass neben *Trxr-1* auch *sniffer* ein essentielles Gen ist. Da jedoch durch ein RNAi-Konstrukt vermutlich keine Nullmutation erreicht werden kann, scheint die verbleibende geringe *sniffer*-Menge auszureichen, die Letalität eines Teils der Fliegen zu verhindern.

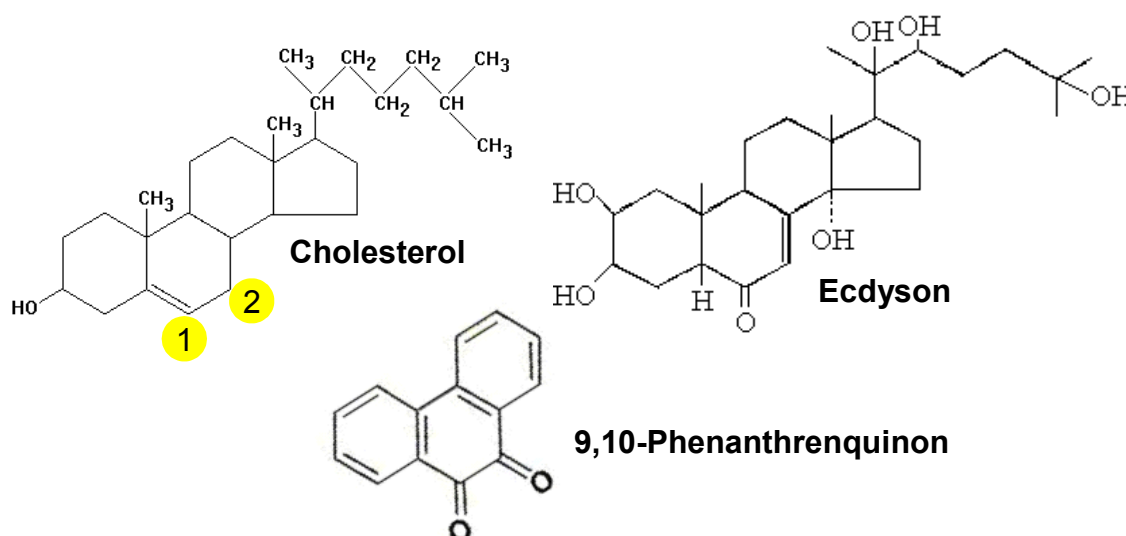
Durch Überexpression des RNAi-Konstrukts konnte bestätigt werden, dass *Sniffer* tatsächlich ein Schutzenzym gegen oxidativen Stress ist. RNAi-überexprimierende Fliegen sind ebenfalls hypersensitiv gegenüber Sauerstoffstress. Neurodegeneration, Geotaxisphänotyp und Lebenserwartung der *sni*<sup>1</sup>-Mutante konnten von Botella durch Überexpression der *sniffer*-cDNA, nicht aber durch *Trxr-1*-cDNA gerettet werden (Botella *et al.*, 2004). Daher ist ein Einfluss der reduzierten *Trxr-1*-Transkriptmenge auf die Ergebnisse der Microarrays zwar nicht auszuschließen, massive Veränderungen sind dadurch jedoch nicht zu erwarten. Zudem war es Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen von oxidativem Stress für die beobachtete Neurodegeneration zu untersuchen. Bei der *Trxr-1* handelt es sich ebenfalls um ein antioxidatives Enzym, dessen Funktionsverlust zu erhöhtem oxidativem Stress führt. Ein Zusammenwirken der beiden Enzyme *Sniffer* und *Trxr-1* wäre denkbar, konnte aber bisher nicht gezeigt werden. Mit dem *UAS-IR-sni*-Konstrukt sollte man diese Frage nun besser untersuchen können.

## 5.5. Mögliche Funktion von *Sniffer*

### 5.5.1. Rolle beim Ecdysteroidmetabolismus?

In der Gruppe der Gene, die sich wie *sniffer* verhalten - das heißt, die nach oxidativem Stress hochreguliert, in der Mutante jedoch deutlich reduziert sind - fallen die drei bekannten Gene *hsp22*, *hsp26* und *ImpL3* besonders auf. Alle drei Gene können durch Ecdyson induziert werden (Luo *et al.*, 1991; Rudolph *et al.*, 1991; Abu-Shumays & Fristrom, 1997).

Ecdyson-Derivate könnten auch deshalb ein mögliches Substrat von *Sniffer* darstellen, da biochemische Untersuchungen mit gereinigtem Protein gezeigt haben, dass 9,10-Phenanthren-quinon (siehe Abbildung 5.2) ein gutes Substrat für *Sniffer* darstellt (persönl. Mitteilung Katja Becker). Wie in Abbildung 5.2 zu sehen ist, besitzen sowohl Ecdyson- als auch Cholesterolderivate eine zu 9,10-Phenanthren-quinon ähnliche Struktur.



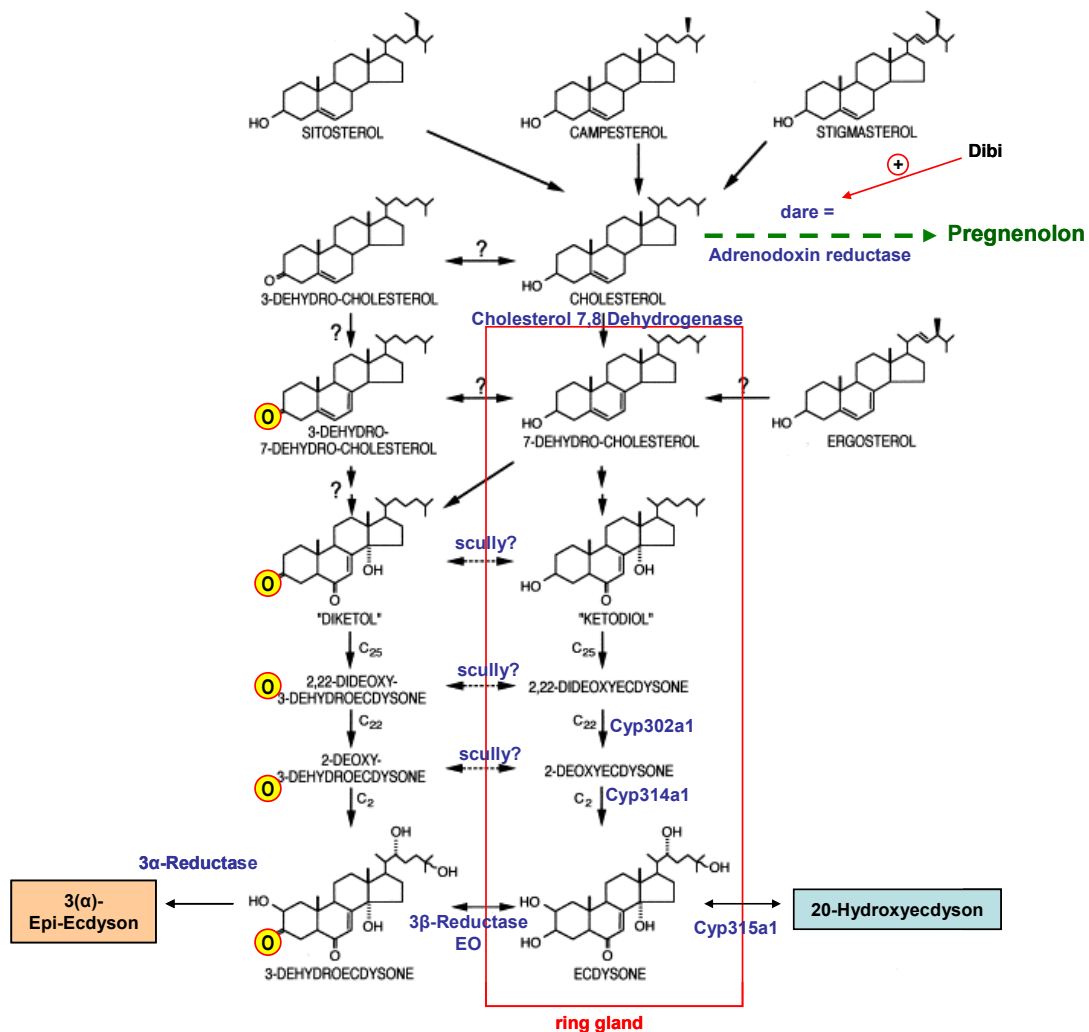
**Abbildung 5.2: Mögliche Substrate von Sniffer.** Für gereinigtes Sniffer-Protein stellt 9,10-Phenanthrenquinon ein gut geeignetes Substrat dar. Sowohl Ecdyson- als auch Cholesterolderivate zeigen Strukturähnlichkeit zu 9,10-Phenanthrenquinon und könnten daher mögliche Substrate für Sniffer darstellen. Mit den Zahlen 1 und 2 sind oxidierte Formen von Cholesterol gezeigt. Ketongruppe an 1: 3 $\beta$ -Hydroxy-5 $\alpha$ -Cholesten-6-on (= 6-Ketocholestanol); Ketongruppe an 2: 3 $\beta$ -Hydroxy-5-Cholesten-7-on (= 7-Ketocholesterol) (Valenzuela *et al.*, 2003).

Daneben wird in der Flybase für eine ganze Reihe von Genprodukten, die der Detoxifikation dienen, wie z.B. verschiedene Cytochrom P450-Gene, SDR-Enzyme oder UDP-Glycosyltransferasen eine zusätzliche oder alternative Funktion beim Steroidmetabolismus angegeben. Deshalb soll im Folgenden anhand von Abbildung 5.3 eine mögliche Rolle von Sniffer im Steroidmetabolismus diskutiert werden.

Steroidhormone könnten in adulten Fliegen durchaus eine Rolle bei der Signalweiterleitung unter oxidativem Stress spielen. Simon und Kollegen konnten für die Ecdysonrezeptor-mutante *EcR<sup>V559fs</sup>* und die temperatursensitive Ecdysonsynthesemutante *DTS3* erhöhte Resistenz gegen Sauerstoffstress feststellen. Diese Resistenz konnte durch Füttern von 20-OH-Ecdyson wieder aufgehoben werden (Simon *et al.*, 2003)

Insekten sind nicht in der Lage, Cholesterol selbst zu synthetisieren. Wie in Abbildung 5.3 zu sehen ist, müssen sie Cholesterol-Vorläufer wie Sistosterol, Campesterol, Stigmasterol oder Cholesterol mit der Nahrung aufnehmen, um Steroidhormone zu synthetisieren (review: Gilbert, 2004).

Steroidhormone in Insekten sind Ecdysteroide (Simon *et al.*, 2003). In *Drosophila* sind verschiedene Mutanten bekannt, die keine Ecdysteroide bilden können. Da Ecdysteroide die Häutungen in der Entwicklung der Fliegen auslösen, sind starke Mutationen meistens letal. Dennoch gibt es einige Mutanten, die *sniffer*-ähnliche Phänotypen aufweisen.



**Abbildung 5.3: Schema der Ecdysteroid-Biosynthese aus Sterolen, die aus der Nahrung aufgenommen werden.** Gepunktete Linien beschreiben Reaktionen, die bisher nicht vollständig charakterisiert sind. Schwarze Fragezeichen kennzeichnen hypothetische Reaktionen, die nicht direkt nachgewiesen wurden. Die gelb markierten O-Moleküle kennzeichnen Ketongruppen, die durch Carbonylreduktasen reduziert werden könnten. Der rote Rahmen symbolisiert Reaktionen, die in der 'ring-gland' in *Drosophila melanogaster* stattfinden. Links davon sind Reaktionen gezeigt, die in der Hämolymphe von vielen Insekten (z.B. *Maduca sexta*) stattfinden. Pregnenolon wird vermutlich in Insekten nicht gebildet (Überarbeitet nach Gilbert, 2004; Warren *et al.*, 2002 und Grieneisen *et al.*, 1993).

Freeman und Kollegen beschrieben 1999 die Mutante *dare*. Das Gen *dare* kodiert für eine Adrenodoxin-Reduktase, die in Säugetieren zur Synthese aller Steroidhormone benötigt wird. In *Drosophila* sind die durch die Adrenodoxin-Reduktase gebildeten Hormone jedoch unbekannt (vgl. Abbildung 5.3). Wie durch Rettungs-Versuche mit 20-Hydroxyecdysone gezeigt werden konnte, scheinen in *Drosophila* allerdings ebenfalls sämtliche Steroidhormone von der *dare* Mutation betroffen zu sein. Starke *dare*-Allele führen zur Letalität während der Entwicklung. Fliegen mit mittelstarken Allelen können das adulte Alter erreichen, bekommen dann aber massive Neurodegeneration und sterben innerhalb von sieben Tagen. Dabei treten

wie in *sni*<sup>1</sup> Vakuolen in den optischen Loben auf, die später auch die Lamina durchziehen (Freeman *et al.*, 1999).

*Scully* ist eine weitere homozygot in der Entwicklung letale Mutante, die für eine 17- $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase kodiert (siehe Abbildung 5.3) (Shafquat *et al.*, 2003). *Scully*-Mosaiken weisen in den Augen „große vielschichtige Akkumulationen von membranösem Material“ auf (Torroja *et al.*, 1998). Ähnliche ‚*multilamellated bodies*‘ treten auch in der *sni*<sup>1</sup>-Mutante auf.

Ecdyson-Mutationen sind zumeist letal. Die Deletion *sni*<sup>2</sup> konnte nicht durch Doppelüberexpression der beiden Thio-redoxinreduktasen *Trxr-1A* und *Trxr-1B* gerettet werden. Dies bedeutet, dass von der Deletion in *sni*<sup>2</sup> entweder auch noch das dritte *Trxr-1*-Allel betroffen ist und dass auch dessen Funktion für die Fliegen essentiell ist, oder dass Sniffer für die Entwicklung der Fliegen benötigt wird. Für letztere Theorie spricht, dass die Überexpression eines *sniffer*-RNAi-Konstrukts im *sni*<sup>1</sup>-Hintergrund zur teilweisen Letalität führt. Daher könnte Sniffer tatsächlich eine direkte Funktion bei der Biosynthese von Ecdysteroiden spielen.

Während aber die bisher identifizierten Enzyme der Steroidbiosynthese alle in der ‚*ring gland*‘ und/oder in den Ovarien exprimiert werden, zeigen sowohl Rettungs-Versuche als auch Versuche mit einem *sniffer-gal4*-Konstrukt, dass *sniffer* sowohl im peripheren, als auch im zentralen Nervensystem exprimiert wird. Wenngleich eine klare Negativkontrolle derzeit nicht möglich ist, könnten auch die durchgeführten Sniffer-Antikörperfärbungen auf eine neuronale Expression, möglicherweise mit verstärkter Expression in neurosekretorischen Zellen, hindeuten. Untersuchungen von Warren und Kollegen konnten im Insektennervensystem keine Ecdysteroidbiosynthese feststellen (Warren *et al.*, 1999). Transkripte von Genen, die für Steroidbiosynthese kodieren, wurden in den Microarrays nicht detektiert. Da sich die ‚*ring gland*‘ im Thorax befindet, ist dies jedoch auch nicht weiter verwunderlich.

Sniffer könnte Steroidhormone an deren Wirkungsort zu 3( $\alpha$ )-Epi-Ecdyson abbauen und inaktivieren. Wie in Abbildung 5.3 zu sehen ist, ist dazu eine 3 $\alpha$ -Reduktase notwendig. In der Schmetterlingsart *Spodoptera littoralis* wurde dieses Enzym identifiziert. Dabei handelt es sich im Gegensatz zu Vertebraten, bei denen dieses Enzym zur Aldo/Ketoreduktase-Familie gehört, um ein SDR-Enzym mit einer Größe von 26kDa (Takeuchi *et al.*, 2000), das sowohl Sequenzähnlichkeit mit Sniffer als auch eine Konservierung der katalytischen Domänen aufweist. Legt man Sniffer eine solche Funktion zu Grunde, dann sollte die Mutante 3-Dehydroecdyson oder andere Ecdysonderivate akkumulieren. Diese könnten dann über eine negative Rückkopplung die Produktion von Steroidhormonen reduzieren.

Eine alternative Erklärung wäre, dass Steroidhormone nicht gebildet werden können, da nicht genügend Cholesterol zur Verfügung steht. Die Reduktion von 3-Dehydrocholesterol zu Cholesterol sollte durch eine Carbonylreduktase katalysiert werden, die bisher jedoch nicht identifiziert ist. Weitere radikalkatalysierte Oxidationsreaktionen führen zu zahlreichen verschiedenen Oxysterolen (vergleiche Abbildung 5.3), die möglicherweise zytotoxisch wirken können (review: Valenzuela *et al.*, 2003). Die dabei entstehenden Cholesterolderivate könnten mögliche Substrate für Sniffer darstellen.

In *Drosophila* ist die Mutante *dnpcla* (*drosophila niemann pick cla*) bekannt, die zu einer Akkumulation unveresterter Cholesterolderivate führt. Dabei treten ‚*multilamellar bodies*‘-ähnlich denen in Gehirnen von *sniffer*-Mutanten - in malpighischen Gefäßen adulter Tiere auf.

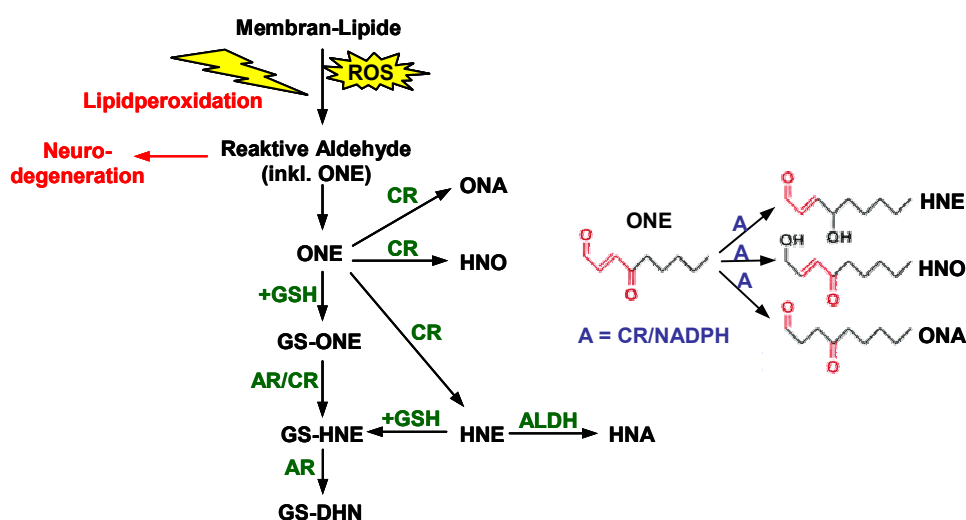


*Dnpc1a*-Mutanten weisen außerdem eine gestörte Steroidbiosynthese auf (Huang *et al.*, 2005).

Einen weiteren Hinweis auf gestörten Cholesterol- oder Steroidmetabolismus könnte das in *sni<sup>l</sup>* dramatisch hochregulierte Gen *Dbi* (*Diazepam binding inhibitor*) liefern (vgl. Anhang Tabelle A3). *Dbi* ist ein endogener Ligand für den peripheren Benzodiazepine-Rezeptor, der die Steroidbiosynthese verstärkt, indem er den Cholesteroltransport in die innere mitochondriale Membran auslöst (Venturini *et al.*, 1998, Snyder *et al.*, 1998). Möglicherweise dient der Benzodiazepine-Rezeptor allerdings auch als O<sub>2</sub>-Sensor und kann die Aktivität der Atmungskette und das Membranpotential der Mitochondrien verändern (review: Casellas *et al.*, 2001).

### 5.5.2. Rolle beim Abbau oxidierter Fettsäuren?

Eine weitere mögliche Rolle von Sniffer könnte im Abbau oxidierter Fettsäurederivate liegen. Einen Hinweis darauf liefert seine Ähnlichkeit mit der humanen Carbonylreduktase CBR-1 (27,4% Identität). CBR-1 ist überall in menschlichen Geweben exprimiert und kann in NADPH-abhängigen Reduktionsreaktionen unter anderem Quinone, Aldehyde, Prostaglandine und Steroide reduzieren (Ohara *et al.*, 1995; Wermuth, 1981). Doorn und Kollegen fügen als mögliches weiteres Substrat das Lipidperoxidationsprodukt 4-Oxonon-2-enal (4-ONE) hinzu, das ihren Studien zu Folge ein besseres Substrat für die CBR-1 darstellt als Sterole und Prostaglandine (Doorn *et al.*, 2004). 4-ONE ist hochreaktiv gegenüber DNA und Proteinnukleophilen wie Cystein, Histidin, Lysin und Arginin, und sehr reaktiv gegenüber Thiolen (Rindgen *et al.*, 1999; Doorn *et al.*, 2002). In Abbildung 5.4 sind die von Maser vermuteten Reaktionen, die Sniffer und die humane CBR-1 möglicherweise durchführen, aufgeführt (review: Maser, 2006).



**Abbildung 5.4: Schematische Darstellung der metabolischen Inaktivierung des Lipidperoxidationsprodukts 4-Oxonon-2-enal.** Abkürzungen: DHN: 4-Dihydroxynonen; HNA: 4-Hydroxynonansäure; HNE: 4-Hydroxynon-2-enal; HNO: 1-Hydroxynon-2-en-4-on; ONA: 4-Oxononanal; ONE: 4-Oxonon-2-enal; GSH: reduziertes Glutathion; AR: Aldosereduktase (AKR1B1); ALDH: Aldehydreduktase; CR: Carbonylreduktase (nach Maser, 2006 und Doorn *et al.*, 2004)

Laut Maser ist 4-ONE das gefährlichste Abbauprodukt bei der Peroxidation von Lipiden. Sniffer könnte 4-ONE zu dem vermutlich ungefährlichen ONA abbauen, das möglicherweise ausgeschieden wird, oder durch Sniffer weiter zu 4-HNE abgebaut werden könnte. HNO und 4-HNE sind viel weniger reaktiv gegenüber Glutathion (HNO: 50mal weniger, 4-HNE: 110mal weniger, review: Maser, 2006).

Slotblotexperimente zur Ermittlung des proteingebundenen 4-HNE wiesen keine Veränderung in der *snf1*<sup>-</sup>-Mutante auf. Dies könnte jedoch auch daran liegen, dass ONE möglicherweise mit Hilfe von Glutathion auch durch die Aldosereduktase zu Glutathion-HNE abgebaut werden kann. Eine Erhöhung der Transkription von Glutathion-S-Transferasen wurde in *snf1*<sup>-</sup> jedenfalls beobachtet.

Substratstudien in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Maser in Kiel sollten sehr schnell zeigen, ob 4-ONE ein mögliches Substrat für Sniffer darstellt. Gegebenenfalls sollte anschließend durch Klonierung eines *UAS-CBR-1* Konstruktes versucht werden, den *snf1*<sup>-</sup>-Phänotyp zu retten, um zu zeigen, ob Sniffer tatsächlich das homologe Protein zur humanen CBR-1 darstellt.

Die in dieser Arbeit gesammelten Daten legen eine Funktion von Sniffer bei der Reduzierung oder dem Abbau von Steroiden, Fetten oder Fettsäuren nahe. Eine Aufklärung der Funktion von Sniffer wird das Verständnis neurodegenerativer Erkrankungen in Folge von oxidativem Stress erhöhen. Auf lange Sicht könnten Medikamente, die die Aktivität von neuroprotektiven Carbonylreduktasen erhöhen, neue Möglichkeiten zur Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen bieten.

---

## **6. Anhang**

---

AATTTATTAC	CCACTGATAT	ATGTATCTCC	AGGGTGCCAT	CGTTCGTAGC	TGATTTATAG	60	
CCCTCGAGGG	CAAAGATTCC	CCTAGCAATG	GCATTAGCAA	TTAGTCGGGT	GGCTAACAAAG	120	
TTGTCAGGCT	GGCAGACAGA	ATCGATTTAG	CCAGGTCAAG	TCAAGCCATT	TGCATGGCTA	180	
ATGAACCTAC	TTGATTGAAA	AGGCAGAGGA	AGGGCTAAAG	GTCGAGGTAT	GTTTTAAAGG	240	
AAATGCACAG	AACTGAAACA	CAGAGGGGTT	TGTTGGTGAA	AAATTATATT	CTTCAACCGT	300	
ACATTTAGGG	GATTTTCATAG	TTAATTTTCAT	AGGTTCAAAC	AAATTCAAAA	TTTTGAGTGC	360	
ATGTCGGCGG	CGCAGCAGTC	GTGGGTTGGG	CTGGTCGCGC	GGGTAGTTCC	ACTGGTGTCTG	420	
TTCCACCCGC	CATCGCTGCC	CAGTGCCCTT	CCCTTGCGCA	GAGCTATTGT	GTTGGGTGTT	480	
AATTGTGGAA	ACGAAACGGA	ACTATTGAAC	TCATCGATCG	CTGGGCCGCG	ACAACAACCA	540	
TTCATCTACG	GGATTTCTGGG	TGGAGCAAGC	GGCTTCGACA	CGTCCCAGGC	GGCTGAGCTG	600	
CGTTCCCGCT	TTAGCTGCAG	CAGCTGGCCG	GCGTGGGGTC	CAGTCCGGAG	CGCTTGGTGA	660	
TGGCCAGCCG	GGTGAATTCT	TCGGCGGTAG	TGGGATGGAT	GCCACGGTG	TTGATCAGCG	720	
TGTTAATAGT	CAGGCCAGAC	TTCAAAGCGG	CAGCGAATCC	CTGGATAACC	TCACCGGCCA	780	
CCGGGCCAAT	ATAGTGCAGT	CCATAGACGC	GCTGGTCACC	ATGGCGCTCG	GCCACAGCCT	840	
TCAAGTAGCA	GTAGCGCAGC	CTCTTCTGGG	GAATGAAGAA	CTCCGTGGGC	TTGTAGTAGC	900	
CGTGGAACAC	CTCGATCTCA	TCGGCTCCGA	ACTGCTTGAC	GGCATCCTCC	TCGCTCAGGC	960	Trxr-1
CGACGCAGGC	GTACTCCAGG	GGCGTGAAAA	CGGTGGTGGC	CACATCCTTG	TAGTCCATGC	1020	
GCTGGGTAGA	TCCTCCGTAC	AGGCGGCGGG	CCAGCAAACG	GCCAGCCAAA	ACGGCGACGG	1080	
GCGTCAGCTC	TGGCTTGCCA	TAGATGATAT	CGCCGACAGC	GTAGATGTTT	GCCACATTGG	1140	
TAGCCTCCTG	GGAGTCCACT	GGAATCTTGT	CCTTCTGCAC	AGTCACGCCG	GCATTGGGCA	1200	
GGTTCAGATC	GTCCACCAGA	CCCTTGCGGC	CGATGGCCCA	CAGAACGGTG	TCGTAAACAT	1260	
CCTCGGCCTC	CTCGCCGGTC	TCCACGTTCT	TGTACTTCAC	GAGCAGCTTG	CCATCATCCT	1320	
GCTTTTCCAC	GGACAGCGGC	ACCGTCTTGC	GGAGGAAGGG	AATGCCACGC	TCCTCCATCG	1380	
AGGCTGCCAC	CAGCTCGGCC	ATCTGCTGGT	CGAAGCCACG	CAGCACAATA	GAACGCACCA	1440	
TCACAGTGGG	CTCGTAGCCG	AGACCCTTCA	GGAATCCAGC	GCACTCCAAG	CAATGTCTG	1500	P1
AGTGAAAGAG	CAGAAACCGA	ATGGGTATT	CATCAATTG	ATGTAAGCAA	ATGAAAGTAG	1560	
CTACTTAC	AGCCAGCTCCCA	CCACCAGGGT	CTTGCCGGGC	TCGCGGTCCA	AACTGAACAG	1620	
ATCATCGCTG	GTGATGCCAT	ACTCGACAGC	ACCGGGAATA	TCCGGATAAC	GTGGTCGGCC	1680	Trxr-1
GCCAACGGCA	ATGACGAAGG	TCTGGGCGGT	GATTGTGCGC	TCGCCGCTCT	TCAGCTTGGC	1740	
CAGCAGTGTG	TGCGAGTCCA	CGAAGGAGCC	CAGTCCATTG	ATGTACTCCA	CTTTCCTGAG	1800	
CGCAAATAGA	AGGGTATAAT	TAGTGGGGAT	GCTCGAGC	GG AAGCCATAGA	TATAGTCACA	1860	
CTTACTTGTG	GCGCAGATCC	ACACGGGTCA	CCCA GTTGAC	GGACTTGATG	TGGTTCTGTA	1920	P2
CGGACTGCAC	CAGCTTGTGC	CAGTCTGGCT	TGATCTTTTC	GTCCACGTTC	CAGCCGTAGG	1980	
CGGCCGCCCTC	ATGGACAGCC	TCGCCAGAA	GGGAGGCCTG	GTGCATCAGC	TTCTTGGGAA	2040	Trxr-1
TGCAGCCCAC	GTTACGCAG	GTGCCGCCAA	CGCCCCACTT	GGTGCCAGAA	GTGGGCGTGG	2100	
GCTTAACGAA	ATCCAGACAG	GCCACACGGG	CTCCATTGAG	GACTGCCTCC	TTGGCGCAGG	2160	
CCAGGCCAGC	TGAGCCGCCT	CCAATCACAA	TAAGGTCGTA	GTCGTAGGAT	CCTGCAGGAG	2220	CG32715
AAAAAAGGTT	TTCGTTTGAT	TCATCGCCTT	TTGTCTATAG	AAATATGTAA	TCTACTGCCA	2280	
AAATTGGGCT	TAAAGAGGTC	AAGAGGTCAC	AGAACATGAG	GAGCCGTCAG	GAAATCTAAT	2340	

CGTAGCACAG	CCAATTCACC	TTGTATTATT	AAAAACTTAT	CACCGTTAGT	AACATCAATA	2400
GCCATGTTGT	ATTGGCATGG	TCTGTTTTTG	TTCTTAACCA	GTATCTAGAT	TAGTTGAAAA	2460
TCCTTATCAG	TGATAGGTAA	TGATATCAAT	TAGCCATGTG	GTGCCAACTA	CTCAAGTTTC	2520
TCTTTAGCTT	CACTCATGAT	TATGGCTAAT	CCCCGCCTGC	CTTTGGTGGA	CTCCTCGCGC	2580
AGTCGTATGT	CCAGATAGGC	GGATCGGTAG	ATGCTCCTCC	GGTGGCGTGG	TTCACCCTCG	2640
ACCAACTGGG	AAGCCGGTAT	GAATTCGAAC	AGATGCATCC	AGACCAAAGA	AGTGCGGAAC	2700
GAAGACTGTT	TGGCCTCCTG	CAATCCGTAA	TCTGCACCGT	GCAATCCCGT	CGAGCTCCTT	2760
GGCTTCAGTT	GCCAGGTAGC	GATAGTGCTG	CCGAATGCCA	CACATGCCAC	TGGGTCACTG	2820
GGAGTTCGAA	TCAAAGTGGA	GCAATCATCT	AGCGACATCG	CCACACACCA	AGCCACGCCC	2880
ATCCCAGCCC	GGCCACGCCT	TTCTTCCGTC	CGTCCACCTA	CGCCCCCCCC	TTCGGTTTTGC	2940
TTTGACCCGC	CGGACTTTGT	CATGGTTACG	CCCCAAAAC	AGTTGGCAAC	ACCACACACA	3000
ATTGCGTTTT	ATCGGACGGA	ATGCTAATCC	TGGCCAGGAA	CAGGGGGAAA	TCAGGTGGCT	3060
ACGTACGAAT	GCGAGTGCAA	ATAAACAAAT	GTTGTGCTCA	CACTGCAATT	AATTGCGGAA	3120
TGAAGTGGTG	ATGACGCAGC	TCAGCAATGA	TGATGAAAGA	TCAAAGACGA	TGGCGGGCGC	3180
TCGTTGAGCG	ACGGATACGA	GAGATACGAA	ATAGAAAACA	CAGATAAAGG	GAATAAATGC	3240
ACCCGACTGA	TATGGTGAAA	TCATCATCAT	CATCATCATA	AAGCGATTCT	CGAACATTCC	3300
GCAAAGGGTT	ATTGTTCAA	GAGCACC	GCA	ATC	ATC	3360
GCTTTAAGAA	ATCCTATTAT	ACCCTTAATT	ACCATTTGAA	ATCAGAATAT	GGCATATATT	3420
TATAAGTAAA	TTCTTCTATT	GTTTTCGGAA	TTAGAAGCTT	CGTATCTGCT	CGATTGGCTA	3480
ATTATTCATT	TAACAAGAAA	ACTTGATCGT	GGCATGTGGG	ATTTATATTA	TATTACAAAT	3540
TAAAACATCA	AATACGTTTA	ACTTCATATA	AATAGATATT	AGTTTTTTTT	TACCAGCTAA	3600
AGGCAAAATG	GCAATACAAG	TGACTTGTAT	GAATGTAATT	TAACAAATAT	TATTAATTCTG	3660
TTAAGTCATA	TGATGTAATT	CTTTTTTGAG	GCAAATAACT	GATATTGTTT	AAGCTGCAAT	3720
TGAGTAATGG	TTTTATGAGC	AATCCATAAT	TCAATTAAAA	AAATTCGACT	GACATAGTAT	3780
TTATACGCGA	TTCAGAACTT	TGTTGAC	CAT	TATACTTAGA	GGATGTGCTC	3840
CCACAACGAT	GGCGCAAATC	ATGTACTTCA	GCA	TGATACG	AGTTTCGAGT	3900
CGACCCCGAC	TGTACAAT	TC	CAGTTGGAGC	GGGTGCGCGA	TGACGATTGA	3960
GCAAATGTGA	GACAGCAAAT	GCCGGGCAGG	CATATAAACC	CTTGCGGAAT	ACGTGCCGCA	4020
GAAACCCGAT	AAGCCAGGTA	ATAAGAGCAG	AGTAATGGAC	TTTTTGGCCA	GGCAACTAAC	4080
GGTTATTGCA	TAATGGCGTC	GGTTAAACAC	AAGAAGACCC	AGAAAAAACA	ACAAGCAAGA	4140
AAACCGCGAC	AATCGACCGC	GTTGCCAACC	GGCGGCAACA	GGAGCAGCAG	CTGCGGCGGC	4200
AACAGCAAAG	ATCTAATCAG	AATATCAATC	GATATCGATG	CTCAC	CTCCT	4260
TCTTTCGCAC	CGGTTGCGCG	TACATGGCCG	CCCTGTCGCA	ATGTGGATGC	TGGAAGGGTG	4320
GTGGTGCGCC	GGCACC	GAT	CCCGCTGGAG	CATTCCCACC	GGTAGCTCCA	4380
GTGATCCTCG	CTGTCCCGTC	AAGTTCATAG	TTGCTGAAA	CGTGTGATGG	GCACAGCTGA	4440
GACTACTGGA	AATCCAATGG	GGAACCTTTG	TTGTCACTGA	GCCTCTGTTT	TGTATAATGC	4500
CAGCCGAAGG	AGACGTTAAA	ATCGTCGAGC	ACTGCCGCAC	GAACGTAACG	GAGAATCTCG	4560
AATTGCACAA	GTTCACTTTG	TTGGCCTTTC	CCCTTCTTCA	ACGTTTGGCG	TTTCACTCTA	4620
CCAGCTGGAG	GCGAAACGAA	ACTATTTCGCG	AAAAGGGTGC	AGAAAAATGA	CGGCGGAACA	4680

Trxr-1C

Trxr-1B

CACAACACAA ACACGTTTCGC TGGTTCGGCC GGG	AATGCTG CGAAAGCGGT GGGCAGGCAG	4740	
AGGCGCCGAT AAACGGCTAC GTAACAGAAG CAGCGAGAAA GAGAGAGGGC GCAAGAGCGC		4800	
GTACCGCAAA AACGAGAATG TTTGGGATAA AATGGATTG CCATAAAGGA GCATCCATTG		4860	
GATTGCGAAA TTCCATTTGG GATTTGAACA TCACAACAGT TGTTCTGCCC TTTGCCAATT		4920	
GGAAATGTGC GAAACGCACG TTTGGCAATG CGCAAGTGTA TCGATAACTC GCGGATGGTT		4980	
GGTAACACTG CTGCTGTCCG AACGAAACAG CCGGCCGTCA AAATTTTTC TAACATTTCA		5040	
CTATTTTCAC GCTTGTGTTA CGGCAATAAA GTCGATTGAT AAGCACGGAA AGATCTGGCT		5100	
GCGGGTCTGG TGAAATCCAC AGAACACACG GAACCCGTAT AGTAGTGCCG CCCTTTATTG		5160	P3
GTTTTATCTC AAGTACGACG CGATAAG <sup>3</sup> [ATT TCGAGCAACT CGATCGCGGA TCTTCGGAAA		5220	sni
AAAAAACAT GAACTCCATC CTGATAACCG GCTGCAATCG AGGATTGGGT CTGGGCCTGG		5280	
TCAAGGCGCT GCTCAATCTT CCCAGCCGC CGCAGCATCT ATTTACCACC TGCCGGAATC		5340	
GCGAGCAGGC AAAGGTGAGA GATGTTTTCT TCTTATTTTG CGTTGTCTCT CTACTAAGAC		5400	
AATCCAGTAA TCCAACAAAA CCGGTGACTC ACAACCGTCG AGCTACAGAA ACTACAGAAG		5460	
CTACGCGAAC AATCCACAAG AGCCACTATT TCTACAAACC GCTTTTTAAT CGTCCAAATG		5520	
GGCATGCATA AATTGAATGG TTCAATTGGA ATCGAATTAA CTGTGAAACT CACCTTGAC		5580	
GGGCGCCATT ATTTTGTGTC TTGTTGGTAG GTGCTCCACG TAAATCAGAC AGAAAACAAG		5640	
GATCAACGGC GGGTAGTGAA TGTGTTGTA GTCGAAGCGG AAATGTAAAA ACTGCTAA GC		5700	P(lacW)
GTGTAT <sup>2</sup> [TGTA GCGGCTCTCG GCACTCGCGA AAGCACGAAA CGAATAAGCG GAGCCAACCTT		5760	Trxr-1A
TTGCAATAGC TTTTGTACTT TCGTACGAGC GTGCGAAAGG GAGACGTCGA TTGGCTTGTC		5820	
GATTGCTGGG CCGACTATTG TTCGGTCACA CCAGCAGCAC TTATCGTCTA TCGGTTATTA		5880	
TGGCACTAAC GCGCTCGTTG GCGCGCTAT TTAAACTCTC ATGAAATACC AAATTTGCCT		5940	
CTAAAAATTA CAGTAATTTA ACTGGAAAAT TATTCATATA TAAACTGCTT TTTTACTAAT		6000	
AATGTGCTTC TTATTCAAAC ATTTTGTCTT TCCCAATTTG GCCACAGGA GCTGGAGGAT		6060	
CTAGCCAAGA ACCACTCGAA CATAACATA CTTGAGATTG GTAAGCATTG TGTTTTACCA		6120	
GCCGCTAAAC ACTCTCGCAT ATAAATATAT TTTCCGTGCA GATTTGAGAA ATTCGATGC		6180	
CTATGACAAG CTAGTCGCCG ACATCGAGGG CGTGACCAAG GACCAAGGCC TCAATGTGCT		6240	P5 P4
CTTCAACAAT GCCGGCATAG CGCCCAAATC GGCCAGGATA ACGGCCGTTT GATCGC] <sup>2</sup> AGGA		6300	
GCTGCTCGAC] <sup>3</sup> ACCTTGCGA CCAACACGGT TGTGCCCATC ATGCTGGCCA AGGCGTGTCT		6360	sni
GCCGCTCCTT AAGAAGGCAG CCAAAGCGAA CGAATCCCAG CCGATGGGCG TGGGCCGTGC		6420	P6 P7
CGCCATTATT AACATGTCCT CGATCCTTG CTCCATCCAG GGCAACACGG ACGGCGGAAT		6480	
GTACGCCTAT CGCACCTCTA AGTCGGCCTT GAATGCGGCC ACCAAGTCGT TGAGCGTGGA		6540	
TCTGTATCCG CAACGCATCA TGTGCGTCAG TCTGCATCCT GGCTGGGTGA AAACCGACAT		6600	IR-sni
GGGTGGCTCC AGTGCCCCCT TGGACGTGCC CACCAGCACG GGACAAATTG TGCAGACCAT		6660	
CAGCAAGCTG GGCGAGAAAC AGAACGGCGG TTTTGTCAAC TACGACGGCA CTCCGCTGGC		6720	
CTGGTAAACG ATGACAGCGG TTAGTTTACC TGCATTTTGT TTCTGTCTGT TAATTGTTGT		6780	P8
TGAATAAACT GGACTCCTAA AGTCAAGAAA CGCTTGGGTT TACTTTTTAG AGGTCCCGTC		6840	
CCCCATCAT TCGCATTTCT GATTGTATTT TGTGAGGTGT CTTAAGTGTT TTACATAGAA		6900	
AAATAATTGA TTTTCCAGCC CGCCATAGAA CACATTAATT TGAAGTTCCT TAGCCTAGGC		6960	
CCTGAATTGG CGATAACTAC ATGCTATTTG GTTCTTGGTG GAACCTTGGC CACCCTGGAG		7020	

GGATCGATGC TGATGCTGTG GGCCAACGGT GGCAGGCGCA CGGCATTGGC ATTTGGTCCC	7080	CG2147
GCTCCGAAAC CGCCCACATC CGCTCCACCG GCCGGTGGAT TGTTGGGATC CGGATATGGA	7140	
ATCTGGCGCT GGGGTGTTAC CAGGGCCACG GGACGCGGCG AGATTGAATC TTGTGCTGTA	7200	
GGTATTGATA GTTGTGGCTG AACCAGCTGG AACTAGAGG ACTTCCCGTC CAGCGGGTGG	7260	
GCCACGCGCT TGCGAAGATC TAGGCGTGGA CGACTATTGT TTAATTTGCA GCTCTGAGAA	7320	P9
TCCGCCGAAA TGGGTGCGG GTCATTCCAG CCGGGAGTCA GGGATCCTGT GCGATGGAAA	7380	
AGTTTAGCCT TGGCAGGATT TGAAAGCGGA ATCAACTCAC CAGGAAACGC TCCCGATGGA	7440	
GCTATGATTT GCCCGTTGG CGGTGGCGGT GGAACGCTTG CCACCTGCTG TGGGTTAATA	7500	
CTATTGGTGG CACGAAGCGG CGGTGTTGGA TCCATGATGG CTTCTTTATT CTAATTGTGC	7560	
CGCTCCCTTC TCACTGCTGG ATTTTGACAA CGGAAACAAA ACGATTTTAG CTTCACTAAA	7620	
ACAAAAACAA GACTCATTCG CCTGACGTAT CGGGCTTTGT GCTACATCGA TATGTTCAAT	7680	

**Tabelle 1: Darstellung eines X-chromosomalen genomischen 7680bp-DNA-Fragments mit den Genen sniffer (grün), Thioredoxinreduktase (hellblau), CG2147 (violett) und CG32715 (grau).** Schwarze Buchstaben farbig hinterlegt: Coding sequence; braune Buchstaben farbig hinterlegt: 5' und 3' untranslated region, Transkriptionsrichtungen sind durch Pfeile am Rand angedeutet. P{lacW} bei 6998 zeigt den Insertionsort des sni<sup>1</sup>-P-Elements. <sup>2</sup>[ ]<sup>2</sup>, bzw. <sup>3</sup>[ ]<sup>3</sup> symbolisieren die Grenzen der Deletionen in den Allelen sni<sup>2</sup> und sni<sup>3</sup>. Primerbindestellen sind farbig hervorgehoben oder unterstrichen und am Rand benannt.

diese Arbeit										Landis 2004	Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak
CG14353	unknown	0.9	0.9	0.9	1.1	1.4	0.9	1.1	-1.0	-1.3					
CG11456	nucleic acid binding	0.8	0.5	1.4	1.5	1.4	0.8	1.1	-1.2	-1.3					
pont	TATA-binding protein, DNA helicase	1.1	1.1	1.2	1.2	1.4	1.0	0.9	-1.3	-1.3					
Trap1	Hsp70/Hsp90 organizing protein, chaperone	1.0	1.1	1.4	1.1	1.4	0.9	0.9	1.1	-1.2					
CG32708	unknown	1.0	1.0	0.8	0.8	1.4	0.8	0.9	1.0	-1.1					
SMC1	chromatin binding	0.8	1.0	1.4	1.2	1.4	1.3	1.1	-1.2	-1.0					
CG32174	(ubiquinone biosynthesis)	1.4	1.1	1.9	1.4	1.4	1.0	1.0	1.1	-1.0					
CG3756	DNA-directed RNA polymerase	0.9	0.9	1.3	1.1	1.4	0.9	0.9	1.2	-1.0					
CG12084	unknown	0.9	0.8	0.9	1.2	1.4	0.9	1.0	1.1	1.0					
CG7066	unknown	0.9	0.8	0.9	1.2	1.4	0.9	0.9	1.2	1.0					
CG11267	chaperone	1.0	1.1	0.9	1.1	1.4	1.0	0.8	1.3	1.0					
Ate1	arginyltransferase	1.0	0.9	1.2	0.9	1.4	0.9	0.9	1.1	1.1					
CG9799	unknown	1.5	1.0	2.3	0.8	1.4	0.9	1.4	1.2	1.1					
MeK1	receptor signaling protein ser/thr-kinase, MAP kinase kinase kinase	1.1	0.9	1.0	1.0	1.4	0.9	1.4	1.2	1.1					
CG8891	phosphoric monoester hydrolase	0.9	0.9	0.9	1.1	1.4	0.9	0.9	1.2	1.1					
CG6554	protein-arginine N-methyltransferase	0.8	0.9	0.9	1.4	1.4	0.9	0.9	1.2	1.1					
CG12582	hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl compounds, beta-mannosidase	1.2	1.2	0.9	1.0	1.4	1.2	1.2	-1.3	1.1					
CG5733	unknown	1.3	0.9	2.1	1.2	1.4	1.0	1.3	1.1	1.2					
Sox102F	transcription factor	0.3	0.7	0.7	1.0	1.4	1.4	1.1	1.1	1.2					
CG9886	carbohydrate kinase	1.3	1.3	1.1	1.1	1.4	1.1	1.1	-1.0	1.2					
CG32104	calcium ion binding	1.3	1.1	0.9	1.1	1.4	1.1	1.1	1.4	1.3					
MTF-1	specific RNA polymerase II transcription factor	1.0	1.0	0.8	1.4	1.4	1.2	1.2	1.4	1.3					
CG9987	unknown	1.6	1.4	1.3	1.1	1.4	1.1	0.9	1.4	1.4					
yellow-h	unknown	1.6	0.9	1.1	1.7	1.4	0.7	0.8							
Yes	non-membrane spanning protein tyrosine kinase	0.9	0.8	0.8	1.3	1.4	0.9	1.2							
Rrp1	DNA-lyase, ds DNA specific 3'-5' exodeoxyribonuclease	1.1	1.0	1.6	1.2	1.4	1.0	1.3							
Rer	transmembrane receptor protein tyrosine kinase	1.1	1.3	1.9	1.4	1.4	0.9	0.9							
Ranbp11	RAN protein binding	0.9	0.9	1.4	1.1	1.4	1.2	1.1							
gth	G-protein coupled receptor	1.0	1.1	1.5	1.2	1.4	1.1	0.9							
mRpl32	structural constituent of ribosome	0.9	1.0	0.8	1.4	1.4	1.0	0.8							
kat80	microtubule severing activity	1.7	1.2	2.8	1.1	1.4	1.1	1.9							
Gap69C	ARF GTPase activator	0.9	0.9	1.1	1.2	1.4	0.9	1.1							
CycD	cyclin-dependent protein kinase regulator	0.6	1.0	0.9	1.0	1.4	1.2	1.0							
bul-4	ubiquitin-protein ligase	1.0	0.7	1.2	1.3	1.4	0.9	1.0							
CG3873	protein serine/threonine kinase	1.0	0.8	0.9	1.3	1.4	0.7	0.9							
CG8199	3-methyl-2-oxobutanoate dehydrogenase (2-methylpropanoyl-transf.)	1.0	1.0	1.2	1.2	1.4	1.1	1.2							
CG7950	unknown	1.2	1.1	1.2	1.1	1.4	0.9	0.9							
CG7456	unknown	0.8	0.9	0.9	1.3	1.4	1.0	0.9							
CG7221	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors (sensory cilium biogenesis)	1.0	1.0	1.3	1.1	1.4	1.0	1.0							
Oseg1	unknown	1.3	1.1	1.9	0.5	1.4	0.9	1.4							
CG7081	ubiquitin-protein ligase	0.8	1.1	1.1	1.1	1.4	1.0	0.9							
CG7011	(COPII coated vesicle)	0.9	0.8	0.8	1.1	1.4	1.1	1.1							
CG8838	ARF GTPase activator	1.0	1.0	1.1	1.2	1.4	1.0	1.1							
CG6448	unknown	1.1	0.9	0.8	1.0	1.4	0.8	1.0							
CG5841	receptor signaling protein, nucleotidyltransferase	1.1	0.9	1.5	1.2	1.4	0.9	1.1							
CG5789	ATP-binding cassette (ABC) transporter	0.9	0.8	0.8	1.0	1.4	0.9	1.2							
CG4877	unknown	1.1	1.1	1.1	1.4	1.4	0.9	1.1							
smi21F	(response to chemical substances, olfactory behavior)	0.9	1.1	1.1	1.2	1.4	1.1	1.0							
CG4383	receptor binding	1.6	3.5	2.6	0.7	1.4	1.0	0.5							
CG31342	unknown	0.9	0.8	1.5	1.5	1.4	1.1	1.0							
CG1707	lactoylglutathione lyase	1.1	1.2	0.6	0.9	1.4	1.0	0.9							
CG16742	unknown	0.9	0.9	1.1	1.3	1.4	1.0	1.1							
CG1622	unknown	0.8	0.9	1.4	1.2	1.4	0.9	1.0							
CG15890	unknown	1.2	1.1	1.2	1.2	1.4	1.0	1.3							
CG15817	ubiquitin-specific protease	0.9	0.7	0.7	1.3	1.4	1.0	1.3							
CG15477	unknown	1.5	0.8	2.6	1.3	1.4	0.7	1.7							
CG1434	tRNA dihydrouridine synthase	0.7	0.7	1.1	1.1	1.4	1.1	1.0							
Adam	translation initiation factor	1.0	1.1	1.0	1.1	1.4	1.1	0.9							
CG31873	unknown	1.0	1.0	0.9	1.1	1.4	0.9	0.9							
(1)G0237	unknown	1.0	0.9	1.0	1.2	1.4	1.3	1.1							
CG7139	damaged DNA binding (mismatch repair)	0.8	0.8	0.8	1.2	1.4	1.0	1.0							
CG7414	unknown	1.2	1.3	1.2	1.2	1.4	0.9	0.9							
CG31150	lipid transporter	1.2	1.1	0.9	0.9	1.4	1.1	1.2	-1.1	1.1					
CG6631	unknown	0.9	0.6	1.3	1.3	1.5	0.9	1.3	-1.1	-1.1					
Dr	specific RNA polymerase II transcription factor	1.4	1.3	1.3	1.0	1.5	1.1	1.1	-1.1	-1.1					
CG8728	mitochondrial processing peptidase	0.9	0.9	0.9	0.9	1.5	1.0	0.9	1.3	-1.1					
CG7510	unknown	1.1	1.2	1.6	1.5	1.5	1.0	1.2	-1.3	-1.1					
CG9873	structural constituent of ribosome	0.7	1.0	1.1	1.3	1.5	1.2	0.8	1.0	-1.1					
CG1227	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.0	0.8	1.6	0.5	1.5	0.9	0.9	-1.2	1.0					
metl	unknown	0.9	1.0	1.3	1.1	1.5	1.1	1.0	1.3	1.1					
CG17227	DNA ligase (ATP)	1.6	1.1	2.0	0.7	1.5	1.0	1.3	1.4	1.1					
CG6900	unknown	1.0	0.7	1.1	1.2	1.5	1.0	1.3	-1.4	1.1					
Kary33	protein carrier (nuclear pore)	1.3	1.3	1.3	1.0	1.5	1.1	1.0	1.2	1.2					
CG1074	unknown	0.9	0.9	1.1	1.0	1.5	0.9	0.9	1.3	1.2					
CG11604	unknown	1.3	1.1	2.0	1.1	1.5	0.9	1.1	1.2	1.2					
CG1753	cystathionine beta-synthase	0.8	1.1	0.9	1.1	1.5	1.1	0.8	1.4	1.2					
Pph13	RNA polymerase II transcription factor	0.9	1.0	1.0	1.1	1.5	0.9	0.8	1.4	1.3					
CG8231	(chaperonine-containing-T-complex)	0.8	1.0	0.9	1.1	1.5	1.3	1.1	1.3	1.3					
CG4433	transferase activity, transferring glycosyl groups	1.1	0.9	1.6	1.1	1.5	1.1	1.2	1.3	1.4					
sec31	(COP2 coated vesicle)	1.1	1.3	1.4	1.2	1.5	0.9	0.8							
RIC3	DNA-directed DNA polymerase	0.7	0.8	1.4	1.1	1.5	1.1	1.0							
RanGap	Ran GTPase activator	1.4	0.8	1.7	1.3	1.5	0.9	1.4							
hb	specific RNA polymerase II transcription factor	1.0	1.3	2.6	1.4	1.5	1.7	1.6							
Dcr-2	unknown	0.9	1.0	1.0	1.0	1.5	1.1	0.9							
CG8816	unknown	0.7	0.9	1.1	1.2	1.5	1.1	0.9							
CG7262	transporter (nuclear pore)	0.8	1.1	0.8	1.0	1.5	1.2	0.9							
CG4797	glucose transporter	1.1	0.7	2.5	1.1	1.5	0.8	1.1							
CG31081	unknown	0.4	1.2	3.7	1.1	1.5	5.3	2.5							
GlcAT-S	N-acetylglucosamine beta-1,3-glucuronosyltransferase	1.1	0.8	1.3	1.3	1.5	0.8	1.0							
CG30005	unknown	1.1	1.4	1.1	1.2	1.5	1.1	0.9							
CG18398	unknown	1.3	0.8	1.1	1.1	1.5	0.9	1.4							
CG15335	unknown	0.9	0.8	0.7	1.1	1.5	1.0	1.2							
CG15308	unknown	1.3	1.2	2.6	1.2	1.5	0.8	1.0							
CG14531	unknown	0.9	1.1	1.6	1.1	1.5	1.6	1.0							
bsf	mRNA 3'-UTR binding	0.9	0.9	1.1	1.5	1.5	0.9	0.9							
B4	unknown	1.3	0.9	1.7	1.0	1.5	1.0	1.1							
Tif-IA	general RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.8	0.9	1.5	1.5	0.8	0.9	1.3	-1.4					
T-op1	chaperone	0.8	0.8	1.0	1.3	1.5	1.1	1.1	1.0	1.2					
CG11444	unknown	0.9	0.9	0.9	1.2	1.5	0.9	0.9							

Tabelle A2.1



diese Arbeit										Landis 2004	Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak
Aats-thr	Threonyl-tRNA synthetase	0.8	0.8	0.8	1.1	1.5	1.1	1.0	1.2	1.2					
CG12592 /// s	unknown	1.1	1.0	0.9	1.6	1.6	1.3	1.1	-1.1	-1.4					
CG32164	(protein-nucleus import, docking)	0.9	0.9	1.3	1.3	1.6	1.1	1.1	1.1	-1.3					
CG9505	endothelin-converting enzyme	1.4	0.5	0.4	1.2	1.6	0.3	0.9	1.3	-1.1					
CG2158	transporter (nuclear pore)	1.1	1.0	1.2	1.1	1.6	0.8	1.1	1.1	1.1					
CG5434	translation factor activity, nucleic acid binding, 7S RNA binding	1.1	0.9	1.5	1.0	1.6	0.9	1.1	-1.1	1.1					
CG14648	(5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase Prot.Dom.)	1.0	0.9	1.3	1.1	1.6	1.0	1.1	1.4	1.1					
CG18013	transcriptional elongation regulator	0.9	1.0	1.1	1.1	1.6	1.1	0.9	-1.0	1.2					
CG13559	unknown	0.8	0.8	1.2	1.1	1.6	0.9	0.9	-1.1	1.2					
CG14788	nucleic acid binding	1.1	1.1	1.9	1.1	1.6	1.1	1.2	1.2	1.4					
tud	nucleic acid binding	1.1	1.0	0.9	0.9	1.6	1.3	1.4							
Ssl1	general RNA polymerase II transcription factor	1.0	1.1	1.2	1.1	1.6	1.1	1.0							
Sbb	transcription factor	2.3	2.1	12.1	1.1	1.6	1.9	2.1							
Pkd2	cation channel	0.6	1.0	2.3	1.1	1.6	1.4	1.1							
Plk68D	phosphatidylinositol 3-kinase	1.0	0.9	1.2	2.0	1.6	1.0	1.1							
Hsc70-4	Hsp70/Hsp90 organizing protein, chaperone	1.1	1.4	1.1	1.2	1.6	1.2	1.0							
Golgin84	unknown	1.1	0.9	2.3	0.7	1.6	1.5	1.4							
Dhc93AB	motor activity, structural constituent of cytoskeleton	1.2	0.9	1.4	1.2	1.6	0.9	1.3							
chm	histone acetyltransferase	0.8	0.7	1.1	1.5	1.6	0.9	1.1							
CG9076	structural constituent of larval cuticle	1.6	1.1	3.2	1.2	1.6	0.9	1.4							
CG8443	translation initiation factor	1.1	0.8	1.1	1.4	1.6	0.7	1.1							
CG7864	ubiquitin-protein ligase	1.0	0.9	1.0	1.2	1.6	1.0	1.2							
CG6565	phosphatidylcholine transporter	0.8	0.9	0.9	1.2	1.6	1.1	0.9							
CG4159	pseudouridylate synthase	1.1	0.9	1.3	1.4	1.6	1.1	1.3							
CG31714	G-protein coupled receptor	1.4	1.2	1.3	0.9	1.6	0.9	1.1							
CG31291	unknown	2.1	0.8	1.7	1.1	1.6	0.8	2.0							
CG17803	transcription regulator	1.1	1.1	2.1	1.3	1.6	1.2	1.2							
CG17612	transcription regulator	0.4	1.3	0.3	1.1	1.6	3.0	1.2							
CG15433	acetyltransferase, hydrogen-transporting ATP synthase activity,	0.8	0.9	1.2	1.2	1.6	1.1	1.4							
CG15088	potassium:amino acid transporter	1.2	1.2	1.7	1.2	1.6	0.9	1.0							
CG13512	unknown	1.4	0.8	2.0	1.1	1.6	0.7	1.4							
CG13490	unknown	3.2	1.5	4.3	1.1	1.6	1.6	4.9							
CG13144	unknown	1.2	0.8	2.6	1.4	1.6	0.7	1.3							
CG11674	ATP-dependent RNA helicase	1.6	0.7	2.8	1.6	1.6	0.6	1.5							
CG11107	ATP-dependent RNA helicase, pre-mRNA splicing factor	0.9	0.8	1.0	1.3	1.6	1.1	0.9							
CG10931	(cell proliferation)	1.5	0.9	1.6	0.7	1.6	0.8	1.1							
CAP-D2	nucleic acid binding	1.1	1.3	1.9	1.3	1.6	0.9	0.9							
auxilin	receptor signaling protein serine/threonine kinase, chaperone	0.9	0.8	1.0	1.1	1.6	0.9	1.0							
128up	hydrolase, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides	1.0	1.0	1.2	1.2	1.6	1.1	0.9							
CG6755	RNA polymerase II transcription elongation factor	1.0	0.6	1.1	1.4	1.6	0.9	1.1							
CG7075	neurotransmitter:sodium symporter, glycine transporter	1.1	1.0	1.0	0.9	1.7	1.1	1.3	-1.0	-1.4					
CG7423	unknown	1.3	1.1	1.7	1.2	1.7	1.2	1.1	1.1	-1.2					
CG33142	unknown	0.8	1.1	1.7	0.9	1.7	3.0	2.5	-1.0	-1.1					
CG9519	choline dehydrogenase	1.0	0.9	0.9	1.7	1.7	1.4	1.1	-1.4	1.0					
CG31188	unknown	1.0	0.6	0.9	1.5	1.7	1.0	1.6	-1.3	1.0					
CG5114	unknown	0.9	1.0	1.6	1.1	1.7	1.3	1.0	1.3	1.1					
Esf5	carboxylesterase	1.0	1.0	1.1	0.9	1.7	1.1	1.1	-1.2	1.1					
Dbp73D	ATP-dependent RNA helicase	1.1	1.3	1.7	1.6	1.7	1.3	1.1	1.1	1.1					
Elf	translation release factor	1.1	1.1	1.4	1.1	1.7	1.0	1.1	1.2	1.1					
Tsp42Ek	receptor signaling protein	1.4	1.1	2.0	1.0	1.7	0.9	1.2	1.0	1.3					
Trap170	RNA polymerase II transcription mediator	1.1	0.8	1.1	1.4	1.7	0.9	1.4							
Su(var)3-9	histone lysine N-methyltransferase (H3-K9 specific)	1.1	1.2	1.2	1.3	1.7	1.1	0.9							
SelD	unknown	0.8	0.9	0.7	1.3	1.7	1.1	1.1							
	aspartate carbamoyltransferase	1.3	1.2	1.9	1.3	1.7	0.9	0.9							
Edg91	structural constituent of pupal cuticle	1.0	0.9	1.5	1.1	1.7	1.0	1.0							
Bip-8	dipeptidyl-peptidase and tripeptidyl-peptidase	0.9	1.0	1.4	1.3	1.7	0.9	0.9							
CG7911	nucleic acid binding	0.9	1.1	1.0	1.2	1.7	1.1	0.9							
CG7800	receptor activity	1.1	1.1	1.0	0.9	1.7	1.3	1.2							
CG7702	unknown	1.1	0.7	2.0	1.1	1.7	0.5	0.9							
CG4225	ATP-binding cassette (ABC) transporter	0.9	0.7	2.3	1.0	1.7	0.8	1.1							
CG32209	chitin binding	0.9	1.2	1.7	1.2	1.7	1.4	1.1							
CG32108	unknown	1.0	0.5	0.5	0.3	1.7	0.8	1.5							
CG30169	unknown	1.2	1.2	1.6	1.7	1.7	1.2	1.1							
CG30053	unknown	0.6	1.1	1.0	1.1	1.7	1.4	0.8							
CG18273	unknown	0.9	0.9	0.9	1.1	1.7	1.0	1.2							
CG14324	unknown	1.6	0.7	3.2	1.3	1.7	0.7	1.5							
CG13042	unknown	1.1	0.9	1.4	1.2	1.7	1.0	1.1							
CG12417	unknown	1.1	0.9	0.8	1.4	1.7	1.0	1.1							
CG11837	rRNA (adenine-N6,N6)-dimethyltransferase	0.9	0.9	1.1	1.1	1.7	1.1	1.1							
CG11337	polyribonucleotide nucleotidyltransferase	1.0	1.4	1.5	1.3	1.7	1.4	1.0							
AlcR2	somatostatin receptor, allatostatin receptor	1.4	0.9	3.5	0.9	1.7	1.7	3.0							
CG30440	guanyl-nucleotide exchange factor	0.5	0.9	0.9	1.0	1.7	1.7	1.0							
I(2)37Cc	(regulation of cell cycle)	0.8	0.8	0.9	0.8	1.7	1.1	1.0	1.3	1.4					
CG8531	chaperone	0.8	0.8	1.0	1.1	1.7	1.1	1.2	1.2	-1.0					
hsk	small GTPase regulator (nucleus import)	1.3	1.3	1.7	0.9	1.7	1.1	1.2	1.2	1.4					
CG12680	unknown	1.1	1.2	1.3	0.6	1.9	0.9	0.9	-1.0	-1.3					
CG10565	chaperone, nucleic acid binding	1.1	1.1	1.2	1.0	1.9	0.9	1.0	1.2	-1.2					
FK506-bp1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FK506 binding	1.2	1.0	1.6	1.0	1.9	1.1	1.1	1.1	-1.1					
CG2701	unknown	0.9	0.9	0.8	1.1	1.9	0.9	0.9	1.2	1.0					
lgase4	DNA ligase (ATP)	0.8	1.0	1.4	1.3	1.9	1.1	0.9	1.3	1.1					
Aats-gln	Glutamyl-tRNA synthetase	1.2	1.0	1.3	1.1	1.9	1.1	1.1	1.2	1.1					
CG6695	RNA binding	1.1	0.9	1.1	1.2	1.9	1.1	1.6	1.0	1.1					
CG1542	(processing of 27S pre-rRNA)	1.1	0.9	1.1	1.6	1.9	0.9	1.1	1.1	1.2					
CG2614	unknown	1.1	0.9	1.4	1.3	1.9	0.9	1.1	1.1	1.2					
Nsp	receptor binding	1.6	1.5	1.5	1.1	1.9	0.8	1.0	1.2	1.2					
CG8771	unknown	1.1	1.1	1.7	1.0	1.9	1.3	1.5	1.0	1.2					
CG15828	lipid binding	1.5	1.6	1.9	0.8	1.9	1.1	1.1	1.2	1.3					
shakB	gap-junction forming channel	0.7	0.8	2.3	1.2	1.9	1.3	1.4							
Ranbp9	RAN protein binding	1.1	1.2	1.7	1.2	1.9	1.2	1.1							
Or71a	olfactory receptor	0.8	0.7	1.0	0.8	1.9	0.6	1.1							
Gon2	eukaryotic elongation factor-2 kinase, receptor signaling protein ser/thr kin.	0.8	0.8	0.8	1.3	1.9	1.0	1.0							
Jx	ubiquitin-protein ligase, Notch binding	1.1	1.1	1.5	1.2	1.9	1.1	1.1							
CG9843	endodeoxyribonuclease	0.2	0.8	1.2	1.4	1.9	2.5	1.0							
CG7338	unknown	1.1	0.9	0.9	1.3	1.9	0.8	0.9							
CG6937	RNA binding	0.9	0.9	1.2	1.6	1.9	1.0	0.9							
CG6592	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	1.1	0.2	1.1	1.3	1.9	0.2	1.3							
CG3021	tRNA (5-methylaminomethyl-2-thiouridylate)-methyltransferase	1.0	0.8	1.0	1.1	1.9	0.9	1.1							
CG30015	unknown	0.9	0.8	1.1	1.2	1.9	1.0	1.1							
CG11917	existence-uncertain gene	3.5	0.8	1.7	0.9	1.9	1.5	6.1							

Tabelle A2.1

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
TotF///Victoria	(humoral defense mechanism)	0.8	0.6	2.5	0.5	1.9	0.7	0.9								
lds	RNA polymerase II transcription termination factor	0.1	0.8	0.3	0.9	1.9	3.7	1.1								
CG10576	methionyl aminopeptidase	0.9	1.3	1.2	1.3	2.0	1.1	1.0	1.2	-1.1						
mus205	zeta DNA polymerase	0.6	1.0	1.6	0.8	2.0	2.8	1.6	1.2	1.0						
CG18600	unknown	1.1	0.8	1.6	1.1	2.0	1.1	1.0	1.3	1.0						
CG1716	transcription cofactor	1.4	1.1	1.3	1.2	2.0	0.9	1.1	1.1	1.1						
CG8569	unknown	1.0	0.8	1.7	1.2	2.0	1.0	1.5	1.1	1.1						
l(3)07882	unknown	1.0	0.9	1.1	1.2	2.0	1.0	0.9	1.1	1.1						
Nup154	transporter (nuclear pore)	1.0	1.0	1.5	1.4	2.0	0.9	0.8	1.2	1.1						
nop5	RNA binding	1.1	1.0	2.5	0.9	2.0	1.1	1.0	1.4	1.1						
Dph5	diphthine synthase, methyltransferase	1.1	1.1	1.2	0.9	2.0	1.1	0.9	1.3	1.1						
CG4332	unknown	2.1	0.9	3.7	1.2	2.0	0.9	1.5	-1.0	1.2						
CG7457	unknown	1.1	1.3	2.0	1.6	2.0	1.6	1.4	1.1	1.2						
Int	fibroblast growth factor receptor binding	1.6	1.1	0.9	0.9	2.0	0.7	1.1	-1.1	1.2						
Nnp-1	(rRNA-processing)	1.1	1.1	1.3	1.1	2.0	0.9	1.0	1.3	1.3						
CG2678	transcription factor	0.9	1.5	2.3	0.9	2.0	1.5	1.1	1.3	1.3						
Tsp42Er	receptor signaling protein	1.3	1.2	1.5	1.1	2.0	0.9	1.1	1.4	1.4						
Traf1	receptor binding	1.1	1.3	0.8	1.2	2.0	2.0	1.2								
Tfb1	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.1	1.1	1.7	2.0	1.2	1.0								
Sug	transporter	1.6	1.1	1.9	1.6	2.0	0.9	1.4								
Fig	ligand-dependent nuclear receptor transcription coactivator	0.7	1.2	1.1	1.1	2.0	1.2	1.0								
Ret	transmembrane receptor protein tyrosine kinase	0.4	0.9	3.7	1.5	2.0	2.5	1.5								
Orc5	DNA replication origin	1.2	0.6	0.9	1.1	2.0	0.8	1.1								
Id5	IkappaB kinase, protein serine/threonine kinase	0.7	1.1	0.8	1.0	2.0	1.4	0.9								
Gr59b	taste receptor	2.0	1.2	1.9	1.1	2.0	1.1	1.7								
Gr58c	taste receptor	2.8	4.9	5.3	0.9	2.0	2.1	1.7								
CG9555	unknown	1.5	0.5	3.0	1.1	2.0	0.5	1.1								
Rkn	protein kinase C, receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.2	1.0	1.5	1.5	2.0	0.9	0.9								
CG14328	unknown	1.6	0.8	2.0	1.0	2.0	1.0	2.1								
CG11881	unknown	0.4	1.3	0.5	1.9	2.0	3.7	1.0								
CG11353	unknown	0.3	0.8	1.4	1.2	2.0	2.6	2.3								
CG11425	phosphatidate phosphatase	0.9	1.1	1.5	1.1	2.1	1.0	1.1	1.1	1.1						
CG7006	unknown	0.9	0.9	1.7	1.0	2.1	1.0	1.0	1.2	1.1						
CG1671	1-alkyl-2-acetylglucophosphocholine esterase	1.4	0.9	1.4	0.9	2.1	0.8	0.9	1.2	1.1						
CG10286	unknown	1.2	0.9	1.1	1.1	2.1	0.7	1.1	1.2	1.1						
Rs1	ATP-dependent RNA helicase	1.1	1.1	0.3	1.5	2.1	0.8	0.7	1.3	1.1						
CG11680	protein kinase	1.0	0.9	1.1	1.1	2.1	1.0	0.9	1.1	1.2						
CG6935	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.9	0.8	0.7	1.2	2.1	1.5	1.2	1.2	1.3						
CG7728	unknown	1.1	1.0	2.1	1.5	2.1	1.1	1.4	1.1	1.3						
CG32922	dopamine beta monooxygenase	0.8	0.7	1.1	1.3	2.1	0.9	1.1	-1.1	1.3						
Or85d	olfactory receptor	0.5	1.2	3.7	1.5	2.1	4.0	2.3								
Fmo-2	dimethylaniline monooxygenase (N-oxide-forming)	0.9	0.8	0.7	1.1	2.1	1.7	1.3								
CG9286	(regulation of cell cycle)	0.8	0.7	0.7	1.3	2.1	0.8	0.8								
CG10764	serine-type endopeptidase	0.5	0.9	1.7	1.5	2.1	1.6	1.1								
Nop56	RNA binding	1.1	1.1	1.3	1.0	2.3	0.9	0.9	1.4	1.0						
Tc1	transposable element	0.9	1.0	2.0	1.1	2.3	1.7	2.0	1.0	1.1						
CG14160	unknown	0.9	0.5	2.3	2.3	2.3	0.5	0.9	-1.2	1.1						
NHP2	structural constituent of ribosome	0.8	1.1	1.1	1.2	2.3	0.9	0.9	1.3	1.1						
Rfc40	ATP-dependent DNA helicase, DNA-directed DNA polymerase	1.1	1.3	1.5	1.1	2.3	1.2	0.9	1.2	1.1						
Sirt6	chromatin binding	1.0	1.4	1.2	1.5	2.3	1.6	1.1								
Rpl1	DNA-directed RNA polymerase	1.1	1.0	1.6	1.4	2.3	0.9	0.9								
CG9925	unknown	0.4	0.3	2.8	1.0	2.3	1.2	1.9								
CG9809	RNA binding	1.2	1.1	1.6	0.8	2.3	1.0	1.3								
CG8213	serine-type endopeptidase	0.8	0.9	1.1	1.3	2.3	1.2	1.1								
CG4953	unknown	1.0	1.1	1.0	1.6	2.3	1.0	0.9								
CG4901	ATP-dependent RNA helicase, pre-mRNA splicing factor	0.8	1.0	1.1	1.5	2.3	1.0	0.8								
CG11583	unknown	0.8	0.8	0.9	1.6	2.3	0.9	1.0								
CG17745	unknown	1.0	1.1	1.6	2.3	2.3	0.9	1.0								
CG31633	unknown	0.8	0.9	1.0	1.3	2.3	1.1	0.8								
CG17580	unknown	0.7	0.9	1.7	1.4	2.3	0.5	0.4								
CG14770	unknown	0.7	0.9	0.7	1.2	2.3	1.3	1.1								
CG5728	RNA binding	1.1	1.1	1.5	1.3	2.3	0.9	0.9								
CG14119	unknown	1.0	1.4	1.6	1.1	2.3	1.0	0.8								
CG10476	unknown	0.9	0.6	2.3	1.1	2.3	0.8	0.9								
CG5694 or CG	unknown or transcription regulator	0.7	0.9	0.6	0.8	2.3	2.5	1.1								
slc	RNA polymerase II transcription factor	1.0	0.9	1.2	1.5	2.5	1.1	1.2	1.2	-1.0						
CG1785	unknown	0.9	1.1	1.3	1.1	2.5	1.1	0.9	1.2	1.2						
Cyp314a1	Cyp P450	0.9	2.3	6.5	1.5	2.5	2.1	0.9								
CG6216	unknown	6.5	0.9	2.1	2.6	2.5	0.4	2.3								
CG5414	isoleucine-tRNA ligase	1.4	0.6	2.0	1.4	2.5	0.8	1.4								
CG3238	unknown	0.1	0.9	1.1	0.4	2.5	8.6	0.8								
CG14715	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, FK506 binding, chaperone	2.3	2.5	4.3	0.8	2.5	1.5	0.9								
CG12420	unknown	0.9	1.1	1.3	1.6	2.5	1.4	1.0								
CG10081	unknown	1.1	1.4	3.0	2.1	2.5	1.7	0.8								
CG8545	nucleic acid binding	1.1	1.3	1.0	0.9	2.6	1.0	0.8	1.3	1.1						
l(3)07882	neuropeptide hormone, eclosion hormone	0.8	2.6	1.2	1.9	2.6	1.1	0.2	1.0	1.2						
CG5205	pre-mRNA splicing factor, RNA-helicase	1.1	1.1	1.4	1.1	2.6	1.2	1.1	1.2	1.2						
Or49a	olfactory receptor	0.6	0.8	5.7	2.1	2.6	1.3	1.3								
Itpr83A	Inositol 1,4,5,-tris-phosphate receptor, ligand-gated ion channel	0.7	0.7	0.6	1.5	2.6	1.1	1.3								
Gr33a	taste receptor	2.0	0.5	3.0	1.1	2.6	0.4	2.5								
D12	(regulation of transcription, DNA dependent)	0.9	1.2	1.1	2.1	2.6	0.9	0.7								
CG3119	unknown	1.0	0.1	0.3	1.0	2.6	0.2	1.2								
CG18213	unknown	1.3	0.5	1.3	1.3	2.6	0.4	1.2								
CG16998	serine-type endopeptidase, trypsin	0.5	0.8	2.1	0.9	2.6	1.4	1.2								
CG13226	unknown	1.1	0.9	2.8	1.6	2.6	0.8	0.9								
CG13185	centromeric DNA binding, steroidal hormone receptor	1.4	1.6	3.0	1.7	2.6	1.7	1.3								
CG12301	unknown	1.1	0.9	0.8	2.0	2.6	0.8	1.0								
TafI	general RNA polymerase II transcription factor	0.3	0.7	0.5	1.9	2.6	2.0	1.1								
CG31244	unknown	1.1	0.9	2.8	1.7	2.8	1.2	2.0	1.0	-1.2						
CG13872	unknown	0.5	2.3	1.1	2.0	2.8	1.5	0.4	1.1	-1.2						
Ckl1a-i1	nucleic acid binding	1.1	1.0	0.8	1.3	2.8	0.9	1.1								
CG7504	ATP-dependent RNA helicase	1.1	0.6	1.9	2.3	2.8	0.4	0.9								
CG18581	unknown	4.0	4.0	0.6	0.3	2.8	0.6	0.7								
CG14089	unknown	1.1	0.9	2.0	1.5	2.8	1.2	1.3								
Oseg6	unknown	0.6	0.5	2.8	2.5	2.8	0.9	1.4								
CG17496	existence-uncertain gene	0.6	1.2	1.7	1.2	2.8	4.0	0.9								
CG1582	ATP-dependent helicase	1.0	1.1	0.8	1.2	3.0	1.3	1.1	1.4	1.2						
Or1a	olfactory receptor	0.2	1.0	0.7	0.9	3.0	10.6	2.5	1.0	1.2						
CheB93a	unknown	0.9	0.8	1.1	1.3	3.0	1.2	0.9								

Tabelle A2.1

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CG8741	existence-uncertain gene	0.6	1.1	1.9	1.7	3.0	0.5	0.4									
CG5857	unknown	1.1	0.9	1.3	4.9	3.2	1.1	1.1	1.1	-1.0							
CG10220	unknown	0.3	0.6	1.4	1.3	3.2	4.0	1.6	1.3	1.1							
Or85c	olfactory receptor	1.3	2.8	2.0	0.9	3.2	2.0	0.9									
CG9162	unknown	1.4	0.5	2.0	1.6	3.2	0.6	1.5									
CG1177	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.7	0.1	4.3	1.3	3.2	1.7	6.5									
vas	RNA helicase	5.7	0.8	1.1	1.9	3.5	0.5	3.0									
dro2	(defense response)	2.1	0.3	1.6	1.6	3.5	0.1	1.7									
CG3004	heterotrimeric G-protein GTPase	0.9	0.9	1.9	3.2	3.7	1.1	1.2	1.2	1.1							
Il(2)k07433	unknown	0.9	1.2	2.0	2.5	3.7	1.5	1.0									
Eig71Eg	unknown	1.5	1.1	1.4	1.7	3.7	0.9	1.1									
CG10170	2-hydroxyacylsphingosine 1-beta-galactosyltransferase	1.6	2.3	5.7	1.9	4.0	3.5	2.0	-1.2	-1.1							
Gr98d	taste receptor	1.1	0.6	0.4	4.3	4.3	0.6	1.4									
CG18596	unknown	2.5	0.6	2.5	0.9	4.3	0.4	1.6									
CG13451	existence-uncertain gene	4.9	1.3	1.2	1.4	4.3	0.3	1.1									
CG8926	unknown	0.8	0.9	0.9	2.6	4.6	2.8	2.0									
bcd	specific RNA polymerase II transcription factor	0.1	3.0	0.9	1.6	4.6	3.5	0.1									
nr1b6	G-protein coupled receptor	0.8	0.6	1.4	0.9	4.9	1.0	1.4									
CG17330	juvenile hormone acid methyltransferase	1.5	1.1	0.3	2.5	5.7	1.6	2.5	1.3	1.1							
CG5367	cathepsin L	1.4	0.7	0.8	4.6	5.7	0.9	1.9									
CG4382	carboxylesterase	1.6	1.2	7.0	5.3	6.1	2.1	4.0									
CG7845	unknown	1.2	1.1	1.9	7.0	7.0	1.4	1.3									
CG5589	ATP-dependent RNA helicase	0.3	0.3	1.4	3.2	12.1	1.1	1.0									
smid	ATPase	1.0	1.1	1.1	1.4	1.4	1.1	0.8									
CG4917	glutamate-cysteine ligase	1.4	0.8	1.6	1.1	1.4	0.8	1.2									
Rx51C	receptor signaling protein ser/thr kinase, voltage gated K channel	1.1	1.0	2.6	0.8	1.6	0.9	1.2									
CG7101	nucleic acid binding	1.0	0.8	1.1	1.5	1.9	0.8	1.0									
mus209	DNA polymerase processivity factor	1.3	0.9	2.0	1.3	2.0	0.8	1.1	-1.0	1.2							
Fib	RNA binding	1.4	1.4	2.6	1.0	2.1	1.0	1.0	1.4	1.1							
CG31793	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.0	1.0	1.1	1.3	2.8	1.3	1.2	1.4	1.4							
CG5047	unknown	0.9	0.9	1.2	1.7	4.9	1.1	1.1									
CG9645	chymotrypsin, trypsin	1.1	1.1	1.1	0.9	1.7	1.1	1.1									
CG8132	nitrilase	0.9	1.0	0.9	1.2	1.9	1.4	1.1	1.4	1.2							
CG1544	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring)	1.3	1.2	0.9	0.6	1.7	1.6	1.2	1.1	1.3							
X-element	transposable element	0.7	0.8	1.2	1.1	1.5	2.6	2.3	-1.0	1.1							
CG10822	calmodulin binding	3.7	2.3	1.4	1.2	2.3	2.3	4.6	-1.1	-1.2							
CG1662	receptor signaling protein	0.9	1.2	1.1	0.9	2.0	1.4	1.0	1.0	-1.1							
srp	general RNA polymerase II transcription factor	1.4	1.1	1.3	0.9	1.5	1.4	1.5									
Lcp1	structural constituent of larval cuticle	2.3	1.0	2.5	2.1	4.3	1.0	1.6									
CG4725	endothelin-converting enzyme	1.2	0.9	1.2	0.9	1.5	1.1	1.4	1.0	1.3							
Clk	RNA polymerase II transcription factor	1.5	0.8	1.4	1.1	1.9	1.0	1.5	-1.3	-1.2							
CG4723	endothelin-converting enzyme	1.3	1.2	1.9	1.1	1.9	1.1	1.4	1.0	1.2							
CG8060	unknown	1.3	1.1	1.6	1.6	1.9	1.1	1.7									
Ptp4E	transmembrane receptor protein tyrosine phosphatase	1.4	1.2	2.3	1.1	2.0	1.1	2.5									
MICAL	centromeric DNA binding, actin binding	1.4	1.0	1.7	1.1	2.1	3.7	2.6									
CG15835	transcription regulator	1.5	0.8	3.0	1.0	2.5	0.8	2.3									
CG17193	unknown	3.7	1.1	1.1	1.7	2.6	1.2	6.5									
Or85b	olfactory receptor	1.0	0.8	3.5	1.5	3.0	3.0	3.2									
CG18063	unknown	0.9	1.4	2.1	1.0	1.4	10.6	5.7	-1.1	-1.5							
EftuM	translation elongation factor	0.9	1.2	1.2	1.4	1.5	0.9	0.7	-1.2	-1.5							
CG32440	unknown	1.4	1.7	1.7	1.3	1.5	0.9	0.9	1.0	-1.5							
CG14579	unknown	1.2	1.7	1.5	0.8	1.6	2.3	2.0	-1.2	-1.7							
CG4480	unknown	0.8	1.3	1.1	1.1	1.7	0.9	0.8	-1.0	-1.5							
CG13325	unknown	0.9	1.2	1.4	1.4	2.0	2.0	1.1	-1.8	-1.7							
CG9485	4-alpha-glucanotransferase, amylo-alpha-1,6-glucosidase	0.8	1.0	0.7	0.9	1.5	1.0	0.7	-1.5	-1.1							
CG8950	kynurenine-oxoglutarate transaminase	1.1	1.3	1.6	1.0	1.7	1.1	1.0	-1.5	-1.3							
CG9459	acyltransferase	1.5	1.2	3.5	1.1	1.7	1.5	1.6	-1.6	-1.1							
CG11977	unknown	1.2	1.2	0.8	1.3	1.9	2.8	1.6	-1.5	-1.1							
CG5156	unknown	1.0	1.2	1.6	0.9	2.0	0.6	0.8	-1.5	-1.1							
Cyp4ac2	Cyp P450	1.0	1.0	1.1	1.2	1.5	0.9	1.0	-1.8	-1.4	0.57	1.00	1.03	1.17			
PH4aNE2	procollagen-proline 4-dioxygenase	0.6	1.0	2.3	1.1	1.5	1.4	1.1	-1.8	-1.2	0.63	0.68	0.95	0.91			
CG14528	metalloendopeptidase	0.9	1.1	0.9	1.0	2.0	1.1	1.0	-1.8	-1.2	0.60	0.68	0.88	0.86			
CG11113	unknown	1.9	0.9	2.5	1.1	2.8	1.2	2.0	-1.5	-1.1	0.48	0.48	0.80	0.96			
CG18301	lipase, hydrolase	0.6	1.0	0.5	0.9	1.7	1.4	1.2	-3.2	-2.5	0.19	0.30	0.61	1.15			
CG14072	unknown	1.9	0.9	1.7	1.4	1.9	1.6	2.6	-2.1	-1.5	0.51	0.61	0.80	0.90			
CG1946	unknown	1.0	1.3	2.3	1.1	2.1	3.0	1.3	-1.8	-1.7	0.65	0.95	0.65	0.79			
CG13102	unknown	1.1	1.6	0.9	1.1	1.6	1.5	0.9	-1.3	-1.5	0.60	0.73	1.10	0.77			
CG31326	unknown	1.3	1.4	4.0	1.3	1.5	1.9	1.6			0.56	0.81	0.85	0.58			
Bk29A	non-membrane spanning protein tyrosine kinase	1.1	1.3	1.7	1.1	2.0	1.2	1.1			0.28	1.22	0.48	0.59			
CG12116	sepiapterin reductase	1.3	1.3	1.1	0.9	2.3	0.8	0.8	1.4	-1.1	0.86	0.86	0.61	0.99			
Or2a	olfactory receptor	0.9	0.8	1.4	1.1	2.3	1.1	1.3			1.09	0.59	1.23	1.10			
CG7597	cyclin-dependent protein kinase	1.1	0.9	0.8	2.0	1.6	0.9	1.0			0.95	0.61	0.81	0.90			
CG11133	unknown	0.3	1.1	1.6	0.9	2.3	0.9	0.4			1.07	0.49	0.88	1.01			
Gr98a	taste receptor	1.1	0.6	2.5	1.1	1.9	0.7	1.3			0.97	0.48	1.04	1.01			
CG9806	membrane alanyl aminopeptidase	2.0	1.3	2.6	0.7	1.7	2.0	2.8			0.46	1.02	0.78	1.02			
CG7456	receptor binding, structural molecule	1.0	1.1	1.6	1.3	1.4	1.0	1.1			0.67	0.88	0.94	0.78			
GstD8	glutathione transferase	1.1	1.2	2.1	1.6	1.6	1.1	1.1			1.24	1.36	1.16	0.49			
CG6830	unknown	1.0	0.9	1.4	1.1	1.4	1.2	1.4			0.98	1.01	1.12	2.99			
CG11889	unknown	1.7	1.3	1.1	1.0	1.4	0.9	1.2	-1.4	-1.0	0.83	1.01	3.61	0.82			
CG32344	ATP-dependent RNA helicase	0.9	1.3	1.0	1.3	1.9	1.7	1.2	1.2	1.2	1.00	1.92	1.38	1.20			
CG6602	unknown	2.6	1.1	3.0	1.1	1.7	1.1	2.3	-1.6	1.1	2.44	1.90	1.71	1.00			
aralar1	carrier (mitochondrial)	1.0	1.1	1.1	0.8	1.5	1.0	0.9	-1.5	1.2	1.53	1.63	1.36	1.22			
Ku80	single-stranded DNA-dependent ATP-dependent DNA helicase	1.0	1.2	1.5	0.9	1.6	1.2	1.1	1.7	1.4							
tg	structural molecule (microtubule-based movement)	0.9	0.8	0.8	0.8	1.7	1.1	1.2	1.5	-1.1							
HBS1	translation elongation factor	1.1	1.0	0.9	1.1	1.9	1.1	1.1	1.5	1.2							
CG31549	oxidoreductase	1.2	1.3	1.4	1.1	2.0	1.1	1.0	2.0	1.0							
CG12264	cystathionine gamma-lyase	0.9	0.8	1.0	1.1	1.9	1.1	1.1	2.0	1.3							
Pcaf	histone acetyltransferase	0.9	1.0	1.3	1.2	1.9	1.4	1.1	1.5	1.2	1.39	2.24	1.37	1.45			
CG2017	GTP binding	0.8	0.9	0.9	1.2	1.5	0.9	0.7	1.5	-1.1	1.52	1.43	1.07	1.20			
CG5202	transcription regulator	1.1	0.8	0.9	1.2	1.7	0.9	1.2	1.7	1.2	1.65	1.29	1.22	1.59			
Hsp60	heat shock protein	1.1	1.2	1.2	1.3	1.5	1.0	1.0	1.5	-1.1	1.75	1.59	0.95	1.17			
CG6459	unknown	1.1	0.9	1.1	1.3	1.7	0.9	1.0	1.6	1.0	1.97	1.59	1.18	1.57			
bor	unknown	1.1	0.8	1.4	1.7	2.5	0.9	1.3	1.7	-1.1	2.20	1.65	1.00	1.19			
Shawn	carrier (mitochondrial)	1.1	0.9	1.4	1.1	2.0	1.1	1.1	1.7	1.0	1.84	1.62	0.90	1.32			
CG12868	unknown	0.9	1.0	1.6	1.3	2.0	1.1	1.0	2.4	1.4	2.30	1.62	1.14	1.35			
CG13659	unknown	0.7	0.7	0.7	1.7	4.9	1.0	1.1	2.0	1.3	2.05	1.66	1.53	5.75			
CG12171	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0.9	1.1	1.3	0.9	2.8	1.2	1.0	1.8	1.3	2.45	2.07	1.60	1.07			

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	wO2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CG13941	unknown	1.0	0.7	1.5	4.9	36.8	1.4	1.5	3.2	2.0	2.60	2.20	1.11	1.17			
ayy	translation initiation factor	1.2	1.3	1.2	0.9	1.4	1.2	1.6	3.0	2.3	3.71	2.41	1.16	1.41			
GstE8	glutathione transferase	1.1	0.7	0.9	1.6	2.8	1.2	2.0	1.8	1.5	4.59	3.22	1.12	0.97			
CG10916	unknown	0.9	1.1	1.7	1.1	1.9	1.2	1.1	2.0	1.6	3.12	2.10	1.28	1.43			
CG2909	unknown	0.7	0.9	1.6	1.1	2.5	1.1	0.8	1.6	1.7	3.10	2.65	1.11	1.38			
Aats-asp	Aspartyl-tRNA synthetase	1.1	1.0	1.1	1.2	2.3	1.1	1.1	1.9	1.5	2.65	2.00	1.15	1.99			
RpA-70	single-stranded DNA binding	0.8	0.9	1.1	1.2	2.1	1.2	1.1	2.2	2.1	1.62	1.51	1.25	1.13			
CG2076	unknown	0.8	0.9	1.0	1.2	1.6	1.3	1.1	2.0	1.9	1.43	1.65	1.24	1.23			
CG14701	unknown	0.8	1.0	1.1	1.2	1.6	0.9	0.7	2.0	1.6	1.30	1.08	1.20	1.90			
Nxt1	protein transporter	0.8	1.0	1.0	1.4	1.6	1.0	1.0	1.5	1.5	1.58	1.18	0.95	1.45			
CG10638	aldehyde reductase	0.9	0.9	0.9	1.3	4.9	1.0	1.1	1.7	1.9	1.53	1.31	1.18	1.17			
Dbp45A	ATP-dependent RNA helicase	0.8	0.9	1.3	0.7	1.5	1.7	1.9	1.1	1.1	1.89	1.35	1.17	0.89			
CG4413	transcription regulator	0.8	1.0	0.6	1.5	3.0	1.4	1.2			1.85	0.65	0.70	1.18			
CG17273	adenylosuccinate synthase	1.0	0.9	0.8	1.4	1.6	0.9	1.2	1.4	1.2	1.49	1.52	1.13	0.97			
CG1703	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.0	0.9	0.7	1.1	2.0	1.1	1.1	1.2	1.1	1.53	0.97	0.87	1.20			
CG5323	unknown	0.8	0.8	0.8	1.2	1.9	0.9	0.9	1.2	-1.0	1.66	1.27	0.90	1.45			
yellow-b	unknown	0.8	0.8	0.7	1.2	1.7	1.1	1.1	1.4	1.0	1.79	1.35	1.11	1.48			
Aats-ile	isoleucine-tRNA ligase	1.0	0.9	1.2	1.0	1.4	1.1	1.1	1.3	-1.0	1.57	1.24	1.13	1.63			
CG9253	ATP-dependent RNA helicase	0.9	1.1	1.1	1.5	3.0	1.2	0.9			1.69	1.02	1.50	1.42			
CG7183	unknown	0.9	0.9	1.5	1.2	1.6	1.0	1.4			1.72	1.06	1.14	1.25			
Jhl-26	unknown	1.2	1.3	1.1	0.9	1.6	0.9	1.1	1.2	-1.1	1.61	1.44	1.01	1.21			
Aats-his	histidine-tRNA ligase	1.0	1.1	1.5	1.0	1.6	1.1	1.1	1.4	1.2	1.73	1.47	1.11	1.22			
Trm	protein carrier	1.0	0.8	1.3	1.2	1.5	0.9	1.2			1.62	1.86	1.55	0.84			
CG18596	unknown	1.0	0.9	1.4	1.1	1.9	1.1	1.2	1.3	1.2	1.57	1.53	1.09	1.24			
CG6769	nucleic acid binding	0.9	1.1	1.1	1.0	1.9	1.0	0.8	1.3	1.3	1.79	1.66	1.14	1.34			
CG8751	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.0	1.5	1.1	2.0	1.0	0.9	1.3	1.2	1.57	1.56	1.49	1.40			
Aats-glupro	Glutamyl-prolyl-tRNA synthetase	1.0	1.0	1.1	1.1	2.0	1.2	1.3	1.2	1.2	1.64	1.66	1.27	1.14			
dm	transcription factor	1.3	0.9	2.1	1.1	2.3	1.0	1.1	1.4	1.3	1.69	1.68	0.94	0.75			
CG9066	rezeptor	1.1	0.6	2.3	0.9	1.4	0.6	1.1	1.2	-1.3	2.04	1.69	1.11	0.68			
xel	actin binding	0.8	0.9	1.1	1.2	1.5	1.1	0.9			1.90	1.53	1.16	1.21			
CG11659	long-chain fatty acid transporter	1.5	1.0	0.7	1.3	2.8	0.6	1.4	1.2	1.2	2.52	1.67	1.19	1.07			
CG15675	unknown	0.7	0.8	1.3	1.2	3.0	1.3	1.3			2.95	1.63	1.36	1.21			
Aats-gly	glycyl-tRNA ligase	1.0	1.0	1.4	1.3	1.7	1.1	1.1			2.07	1.59	1.35	0.97			
mbf1	transcription coactivator, methyl-CpG binding	0.9	1.0	1.2	1.3	1.7	1.2	1.1	1.4	-1.0	2.18	1.67	1.23	1.47			
ferrochelatase	ferrochelatase	0.9	1.0	0.8	0.8	1.7	1.1	1.1	1.4	1.2	1.91	1.63	1.22	1.30			
CG9305	transcription factor	1.1	1.1	0.5	1.9	3.2	1.3	0.9	1.3	1.2	2.21	1.55	1.16	1.81			
It2)03709	(replication)	1.1	0.9	1.2	1.1	2.0	1.0	1.2	1.3	-1.1	1.87	1.44	1.03	1.49			
CG7290	structural constituent of peritrophic membrane	1.4	0.7	2.5	0.6	1.7	1.4	1.9			2.51	2.11	1.37	1.22			
POSH	structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.8	1.5	1.2	1.9	1.1	1.1			2.52	2.33	1.63	1.45			
Aats-val	Valyl-tRNA synthetase	0.9	1.0	0.9	1.0	1.6	1.1	1.1	1.2	1.2	3.22	2.13	1.50	3.22			
Mocs1	(molybdopterine synthase complex)	1.2	1.1	1.4	0.9	1.6	1.0	1.1	1.4	1.4	2.46	2.49	1.40	2.24			
CG7044	unknown	0.8	0.8	1.1	1.1	2.0	1.4	1.5			2.53	1.83	1.10	1.92			
Cyp6d4	Cyp P450	1.0	0.9	1.1	1.4	2.1	1.3	1.9	1.0	1.1	1.83	2.02	1.37	2.92			
CG17259	serine-tRNA ligase	1.1	1.0	1.2	1.0	2.1	1.0	1.1	1.4	1.2	2.22	2.03	1.37	1.87			
hsp	serine-type peptidase, receptor signaling protein	1.2	1.1	1.3	1.0	2.1	0.8	1.3	1.2	1.1	6.05	4.78	3.77	2.05			
Rpl135	DNA-directed RNA polymerase	0.7	0.5	1.1	2.5	4.9	0.8	1.1	1.1	1.1	1.94	3.47	3.37	2.55			
CG12224	oxidoreductase	1.4	1.0	1.4	1.1	3.7	0.8	1.3			5.49	3.89	2.04	0.90			
CG12766	aldehyde reductase	1.4	1.5	1.7	0.6	6.5	1.0	0.8	1.3	1.2	3.01	3.53	2.36	1.58			
ad50	damaged DNA binding, endonuclease, exonuclease	0.9	0.9	0.9	1.6	2.5	1.1	1.3	1.2	1.5	3.58	2.61	2.66	1.51			
DBB1	damaged DNA binding	0.9	0.9	0.9	1.2	1.7	0.9	0.9	1.3	1.5							
CG16965	alpha, alpha-trehalase	0.9	0.9	0.8	0.8	1.4	1.5	1.4	-1.1	1.5							
CG8620	unknown	1.0	1.1	2.0	1.6	2.8	2.3	2.1	1.1	1.8							
CG9150	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0.3	2.0	0.3	0.9	2.5	2.3	0.4	1.0	1.9							
la	Pol III transcription termination factor	0.8	0.8	1.0	1.3	3.0	1.1	0.9	1.4	1.5							
REG	proteasome activator	0.8	0.8	0.9	1.4	1.7	1.1	1.1	1.2	1.2							
CG8454	unknown	1.0	0.9	1.4	1.5	1.5	1.0	1.1									
CG7099	transcription cofactor	1.2	1.0	1.6	1.5	1.5	1.0	1.1									
CG6610	pre-mRNA splicing factor	0.7	0.9	1.4	1.6	1.4	1.0	0.9									
CG7737	oxidoreductase	1.2	0.8	1.4	1.6	1.5	0.7	1.5	1.0	-1.1							
CG11307	transferase activity, transferring glycosyl groups	0.8	0.8	1.1	1.6	1.7	1.2	1.4	1.2	1.2							
CG6214	xenobiotic-transporting ATPase	0.8	0.9	0.9	1.5	1.4	1.1	1.1									
H	transcription corepressor	0.9	0.9	0.9	1.6	1.4	1.1	1.1									
CG1746	hydrogen-exporting ATPase activity, phosphorylative mechanism	0.7	0.8	1.9	1.7	1.7	0.9	1.4	1.2	-1.0							
Ant2	ATP-ADP antiporter	1.1	0.9	1.7	1.9	1.7	0.9	1.3									
CG6181	(Nitrous oxide reductase, N-terminal Prot.Dom)	0.8	0.6	1.1	1.5	2.3	0.8	1.1									
CG2691	unknown	0.9	0.9	0.9	1.5	2.8	1.1	0.9									
adm2	specific RNA polymerase II transcription factor	0.9	1.1	1.4	1.9	2.5	1.1	1.1									
CG15285	unknown	1.3	0.9	0.8	1.9	2.8	0.8	1.0									
fal	unknown	0.8	0.8	0.7	2.1	2.3	0.9	1.2									
cas	RNA polymerase II transcription factor	4.6	0.9	2.3	3.2	5.7	1.1	4.6									
CG8120	chromatin binding	0.6	1.1	1.5	8.0	9.8	2.6	1.9									
CG30152	unknown	0.7	0.8	1.5	1.9	1.6	1.0	0.9	1.8	-1.1							
MtnA	metal ion binding	1.0	0.9	1.1	3.5	3.0	0.9	0.9	1.5	1.3	1.71	1.63	1.13	0.87			
Fer2LCH	ferrous iron binding	0.9	1.1	1.3	1.9	1.7	1.1	0.9	2.4	1.2	1.97	2.17	0.98	1.42			
GstD1	Glutathion S-Transferase	1.2	1.3	1.4	1.5	1.4	0.9	0.9	2.1	1.4	2.03	1.88	1.32	1.59			
Fer1HCH	ferrous iron binding	0.9	1.1	1.2	2.0	1.7	1.0	0.8	2.6	1.4	1.78	1.82	1.08	1.26			
CG3817	unknown	1.5	0.8	1.3	2.5	2.3	0.8	1.2			1.71	1.88	1.49	1.08			
Ssp	single-stranded DNA binding, single-stranded RNA binding	0.9	0.9	1.2	1.6	1.9	1.2	1.1	1.4	1.6	1.61	1.34	1.11	1.24			
CG6230	ATPase activity, coupled to transmembrane movement of ions,	0.9	0.8	0.9	1.6	1.4	0.9	1.3	-1.0	-1.2	1.15	1.58	1.18	1.06			
l(3)02640	hydroxymethylbilane synthase, deaminase	0.9	0.8	1.9	1.9	1.9	0.9	1.1	1.9	-1.1	1.81	1.72	0.94	1.34			
Vha16	hydrogen-exporting ATPase activity, phosphorylative mechanism	1.5	1.1	2.8	2.0	1.7	0.9	1.1			1.73	1.90	1.95	1.47			
CG4038	rRNA binding	0.9	1.1	1.9	1.0	2.1	1.1	0.9	1.2	-1.2	1.66	1.66	1.45	1.37			
CG13228	unknown	1.3	1.4	2.8	1.4	2.0	0.7	0.9			1.97	1.50	1.57	1.75			
CG31694	hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl compounds, receptor binding	1.1	0.9	2.3	0.8	2.0	0.8	1.1			2.08	2.17	1.55	1.53			
Dgp-1	hydrolase, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides	1.1	1.1	1.9	1.1	1.6	1.1	1.2	2.0	1.3	3.79	2.40	1.39	2.07			
GstD3	glutathione transferase	1.1	1.2	2.6	1.3	1.9	1.1	0.9	2.6	1.1	2.94	2.07	1.41	1.26			
CG8913	peroxidase	1.2	1.3	1.9	0.9	1.4	1.3	1.3	1.5	2.0	1.65	1.51	1.39	1.30			
ad55	phosphoribosylaminoimidazole carboxylase,	1.3	1.3	2.6	0.9	2.1	1.5	1.5	2.9	2.2	2.13	1.75	1.54	1.14			
ad55	phosphoribosylaminoimidazolesuccinocarboxamide synthase																
Tsp42Ed	unknown	1.2	1.4	3.7	1.1	2.3	2.0	2.3	2.6	2.3	2.36	1.85	1.37	1.41			
Idgf1	chitinase, imaginal disc growth factor	1.1	1.1	2.0	1.1	1.7	1.3	1.5	1.3	1.6	2.54	1.70	1.36	1.16			
CG12824	unknown	1.1	1.1	1.9	1.2	1.5	1.1	1.0	1.0	1.7							
Cyp6d2	Cyp P450	0.9	1.3	1.7	1.1	7.0	1.6	1.2	2.3	1.5							
h	specific transcriptional repressor	1.2	1.0	2.0	0.9	1.5	1.1	1.5									

diese Arbeit										Landis 2004	Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak	
chr6-4	DNA (6-4) photolyase	1.4	1.1	3.2	1.9	2.6	1.1	1.7								
eco	aspartic-type endopeptidase, acetyltransferase	1.6	2.0	2.6	1.5	2.0	1.1	1.1								
CG12687	existence-uncertain gene	1.6	1.0	2.5	1.3	2.1	0.9	1.2								
CG5033	transcription factor	1.2	1.1	2.5	1.4	2.1	1.1	1.2								
CG13230	unknown	1.2	0.9	2.5	1.1	2.0	0.8	1.0								
Antp	specific RNA polymerase II transcription factor	3.2	1.1	8.0	1.1	1.7	1.2	3.0								
Nmda1 or CG	N-methyl-D-aspartate selective glutamate receptor (beide)	1.7	1.1	4.3	1.9	1.6	1.1	1.1	1.2	1.1						
CG15156	unknown	1.2	0.9	3.5	1.2	1.9	0.9	1.2								
CG13731	unknown	1.6	1.5	3.5	1.2	1.7	1.7	1.7								
Lcp2	structural constituent of larval cuticle	0.5	2.5	3.2	1.5	1.7	2.6	0.5								
PGRP-LD	peptidoglycan binding (immune response)	1.4	3.7	3.2	1.7	1.6	0.9	0.4								
CG13068	unknown	1.3	1.1	3.2	1.2	1.4	0.9	1.0								
ak	unknown	1.2	1.1	3.0	0.9	1.5	1.1	1.3								
CG14454	unknown	1.2	1.1	3.0	1.1	1.4	1.0	1.1								
sn	structural constituent of cytoskeleton	1.2	1.1	2.8	0.9	1.5	1.1	1.3								
RhoGAP16B	small GTPase regulatory/interacting protein	1.0	1.0	2.6	1.1	1.6	1.1	1.1	1.1	1.2						
CG3108	metallocarboxypeptidase, carboxypeptidase	1.2	1.0	2.6	1.2	1.6	1.1	1.1								
CG9447	unknown	0.9	1.1	2.5	1.1	1.7	1.0	0.9								
CG14096	unknown	1.2	1.3	2.5	1.3	1.7	1.1	0.9								
CG30389	unknown	1.3	0.7	2.5	1.2	1.6	1.0	1.9								
ETHR	ecdysis-triggering hormone receptor	1.2	1.1	2.5	1.2	1.5	1.0	1.1								
CG13062	unknown	1.5	0.8	2.5	1.0	1.4	0.8	1.1								
Im1	actin binding	1.1	1.4	2.3	1.7	1.4	1.1	1.1								
Nopp140	(nucleogenesis)	1.4	1.1	2.1	1.1	1.7	1.0	1.1	1.2	1.1						
comin2	unknown	1.3	1.9	2.1	1.2	1.7	1.4	0.9	1.0	1.4						
Sqs8	structula molecule (puparial adhesion)	1.1	1.3	2.1	0.9	1.4	1.3	0.9								
Apc	structural constituent of cytoskeleton	1.3	0.9	1.9	1.4	1.4	0.9	1.2								
CG32369	ubiquitin-protein ligase	1.0	0.9	1.7	1.0	1.6	0.8	1.0								
CG4940	unknown	1.3	1.1	1.5	1.1	1.6	0.8	1.0								
Pmm45A	phosphomannomutase	1.2	1.1	2.0	1.4	1.7	1.3	1.4	1.3	-1.3						
CG6188	glycine N-methyltransferase	1.1	1.1	2.0	1.6	0.9	1.4	1.6	1.5	4.0	0.63	0.91	1.05	1.06	G	
CG11686	unknown	1.2	1.2	1.6	1.4	0.9	1.2	1.1	1.4	1.7						
CG32836	unknown	1.2	1.2	2.5	1.5	1.2	1.3	1.7								
CG32813	unknown	1.1	0.8	0.6	2.5	1.3	0.8	0.9			1.57	1.51	1.21	1.00		
sra	receptor binding	0.8	0.8	0.8	1.5	1.0	0.9	0.9	1.4	-1.0	1.68	1.45	0.90	0.83		
Pomp	unknown	0.8	0.8	0.7	1.7	1.2	0.9	0.9			1.66	1.43	0.80	1.14		
CG17752	carbohydrate transporter	1.2	3.2	2.8	1.7	1.1	3.7	1.2	1.1	-1.5	1.80	1.16	0.77	1.69	I	
CG2217	unknown	1.3	1.1	2.0	1.4	1.2	0.9	1.1			0.60	0.68	0.79	0.94	G	
CG3625	unknown	0.9	0.8	0.9	1.5	0.9	0.8	0.8	-1.3	-1.3	0.68	0.66	0.76	0.88		
CG10910	unknown	3.7	1.6	0.9	2.0	0.6	1.1	3.2	-1.1	1.5	0.78	0.66	0.65	0.22	I-G	
&ldgr;Try /// &ldgr;Try /// CG30031		1.4	4.3	1.1	1.6	1.2	1.1	0.5	-9.5	-2.1	0.49	0.51	0.52	0.20	G	
CG7881	high affinity inorganic phosphate:sodium symporter	0.8	0.6	0.3	2.3	1.2	0.9	1.3	-1.5	-1.1	0.27	0.38	0.72	0.68		
CG12726	unknown	1.5	1.0	1.7	4.6	2.1	0.8	1.1	-2.1	-1.3						
CG6004	structural constituent of peritrophic membrane, transcription factor	1.5	1.2	2.5	26.0	1.0	1.7	1.3	-1.5	-1.3						
CG11878	unknown	1.0	3.5	1.7	3.7	0.3	4.0	1.2	-1.5	1.4						
Eaat2	sodium/excitatory glutamate symporter	0.9	0.8	0.8	1.6	1.1	0.7	0.8								
Ac3	adenylate cyclase	1.1	0.9	1.2	1.5	1.3	0.6	0.7								
spir	actin binding	1.2	0.8	1.0	1.4	1.2	0.7	1.1								
Rlp	Ral GTPase activator	0.9	0.8	1.0	1.6	0.9	0.7	0.8								
sm3	ubiquitin?	1.2	0.8	1.2	1.5	1.0	0.6	0.9								
CG4641	unknown	1.1	0.9	0.9	1.4	0.9	0.7	0.9								
CG10508	unknown	1.2	0.9	1.1	1.4	0.8	0.7	1.0	-1.1	1.1						
CG8353	cytidine deaminase	1.0	0.9	0.7	3.2	1.1	1.4	1.4	1.3	2.0	0.78	0.77	0.84	0.41		
CG3408	unknown	1.5	0.7	1.9	2.1	0.9	0.8	1.3								
CG14438	nucleic acid binding	1.1	0.9	1.1	1.5	1.2	1.7	1.6	-1.0	1.2						
Bif	transcription factor	0.8	0.8	1.4	1.9	1.2	0.9	1.1								
CG30094	unknown	1.1	0.9	0.7	9.2	1.2	0.6	0.8	1.0	-1.3						
CG14125	unknown	2.1	2.3	2.6	6.5	3.5	2.3	1.2								
CG11637	short-branched-chain-acyl-CoA dehydrogenase	0.5	0.6	0.9	6.1	8.0	2.0	1.5								
CG18031	oxidoreductase	1.4	0.8	1.9	5.7	2.8	0.7	1.5	-1.1	-1.1						
CG3906	unknown	1.1	4.3	2.3	3.5	2.3	4.9	1.4	-1.4	-1.2						
hsc70-3	heat shock protein	11.3	9.8	1.9	2.6	1.3	0.9	1.3								
CG13848	tocopherol binding, carrier	0.9	0.9	0.6	2.6	2.1	1.3	1.1	1.0	1.3						
CG6300	long-chain fatty acid transporter	0.5	0.4	2.1	2.5	1.0	1.2	1.3	1.0	-1.3						
CG11386	structural constituent of ribosome	1.2	1.9	1.7	2.5	1.5	1.3	0.5								
Vha16	hydrogen-exporting ATPase activity, phosphorylative mechanism	0.9	0.8	2.0	2.1	1.0	0.6	0.9	1.1	-1.2						
Rpb11	DNA-directed RNA polymerase	0.7	0.8	0.7	2.0	1.2	0.9	0.8								
CG9866	unknown	1.2	1.4	2.0	2.0	0.7	0.9	0.7								
CG14110	unknown	1.0	1.7	0.5	2.0	1.4	0.9	0.8								
CG11462	unknown	0.9	0.8	1.2	2.0	1.1	0.9	0.9								
CG13305	unknown	1.1	0.6	0.2	2.0	0.8	0.7	1.9								
NPR1	neuropeptide Y/F receptor, tachykinin receptor	1.0	1.0	1.4	1.9	1.5	0.6	0.8								
CG4783	unknown	2.5	3.7	0.7	1.9	1.2	1.1	0.8								
CG1540 or pp	unknown///serine-type endopeptidase inhibitor	0.5	0.5	1.0	1.9	1.5	0.9	0.9	-1.1	-1.3						
aps	GTPase activator	1.0	0.8	0.7	1.9	1.2	0.8	0.9	1.2	1.2						
CG11985	pre-mRNA splicing factor activity	0.9	0.9	0.8	1.7	0.8	0.8	0.8	-1.2	-1.3						
VhaPPA1-1 or	hydrogen-exporting ATPase, struct. const. of ribosome	1.1	1.0	1.1	1.7	1.5	0.9	1.0								
Pip4E	transmembrane receptor protein tyrosine phosphatase	0.9	0.8	1.1	1.6	0.9	1.0	1.3								
CG4468 or CG	unknown	1.4	1.1	2.6	1.6	1.3	0.8	1.1								
mAcR-60C	muscarinic acetylcholine-activated cation-selective channel	1.1	0.9	0.7	1.6	1.1	0.8	1.1								
Loch3	GABA-A receptor	0.9	0.9	0.9	1.6	0.9	0.8	0.8								
CG3918	unknown	1.0	1.2	0.9	1.6	1.7	1.1	0.9	1.3	1.1						
CG3573	inositol-polyphosphate 5-phosphatase	1.1	1.1	1.5	1.6	1.3	1.0	1.0								
CG2129	transcription regulator	1.1	0.9	1.7	1.6	1.9	1.1	1.3								
CG1124	unknown	1.0	0.9	1.0	1.6	0.8	0.9	1.0	-1.2	1.1						
Arf51F	small monomeric GTPase	0.9	0.8	0.8	1.6	1.1	0.9	1.1								
stau	mRNA 3'-UTR, microtubuli binding	1.1	1.1	0.7	1.5	1.0	1.1	1.1	1.1	-1.0						
stau	mRNA 3'-UTR, microtubuli binding	1.0	0.9	1.1	1.5	0.8	0.9	0.9								
Rca1	(regulation of cell cycle)	0.9	1.0	0.9	1.5	1.3	0.9	0.9								
PIP5K98B	1-phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase	1.0	0.8	1.7	1.5	1.1	0.8	0.9								
nAcRα-30D	nicotinic acetylcholine-activated cation-selective channel	0.8	0.8	0.7	1.5	1.1	1.2	1.1								
Kap-α1	protein carrier (nuclear pore)	1.0	0.9	1.1	1.5	1.3	1.0	1.1								
CG31367	general RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.9	0.9	1.5	1.2	0.9	0.9								
CG11357	UDP-galactose beta-N-acetylglucosamine beta-1,3-galactosyltransferase	1.1	0.9	0.9	1.5	0.9	0.8	0.8								
isopeptidase-	ubiquitin thiolesterase	0.9	0.8	1.1	1.5	1.2	0.8	0.9								
Syx7	t-SNARE	0.8	0.8	0.9	1.5	1.0	0.9	0.9	1.2	-1.0						
hes	structural constituent of cytoskeleton	0.8	0.9	1.1	1.5	1.2	1.1	1.0								
CalpB	calpain, calmodulin binding	0.9	0.8	1.3	1.4	1.1	0.9	1.0	1.3	1.5						
Tra1	transcription cofactor, receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.1	0.9	0.9	1.4	1.3	0.9	1.1								

Tabelle A2.1

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w/O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak	
pmosyn	structural constituent of cytoskeleton	1.1	1.1	0.8	1.4	0.9	1.0	0.9								
Rab-RP1	RAB small monomeric GTPase	0.9	0.9	0.9	1.4	0.9	0.8	0.9	-1.3	-1.2						
CG1847	aryl hydrocarbon receptor binding	0.8	0.8	1.0	1.4	1.0	0.9	0.8								
CG10373	amino acid transporter	0.8	0.8	0.8	1.4	1.0	0.9	0.9	1.1	1.3						
hlg	(cell adhesion, defense response)	0.9	0.8	1.2	1.4	0.9	0.7	0.8								
Mlf	unknown	0.8	0.8	0.8	1.4	1.0	0.8	0.9	1.1	-1.1						
gro	transcription corepressor	1.1	0.9	0.7	1.4	0.9	0.9	0.9								
CG5191	glutamyl-tRNA(Gln) amidotransferase	1.1	1.1	1.2	1.4	0.8	1.0	0.9								
CG4957	unknown	0.8	0.8	0.9	1.4	1.5	0.8	0.8								
CG32183	growth factor	0.8	0.8	0.9	1.4	1.0	0.8	0.8								
CG18766	unknown	1.0	1.1	0.9	1.4	1.1	0.9	0.8								
CG12006	transferase activity, transferring glycosyl groups	1.1	0.8	1.1	1.4	1.3	0.8	1.1								
CG11763	RAN protein binding, carrier	0.8	1.0	0.8	1.4	1.1	1.0	0.9								
hpl	protein phosphatase type 1	0.8	0.8	1.0	1.4	0.8	0.8	0.8								
CG10540	F-actin capping	0.8	0.8	0.9	1.4	1.1	0.9	0.9	1.2	1.2						
MAPK-Ak2	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.8	0.8	0.8	1.4	1.3	0.9	1.1	1.3	1.2						
SPoCk	calcium-transporting ATPase	1.1	1.2	1.1	1.4	0.8	0.9	0.8								

**Tabelle A2.1: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nur nach O<sub>2</sub>-Stress erhöht ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.



diese Arbeit											Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w/O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CanB	calcium-dependent protein serine/threonine phosphatase	1.1	0.9	1.2	1.1	0.7	0.8	1.1									
PebIII	carrier	1.1	1.1	0.8	1.1	0.7	0.9	0.9	-1.2	1.1							
CG31324	unknown	1.4	0.9	1.5	0.8	0.7	0.7	1.2									
CG8343	mannose binding	0.9	0.9	0.7	1.1	0.7	0.9	0.9									
Elongin-C	transcriptional elongation regulator	1.0	0.9	0.7	1.1	0.7	0.9	0.9									
CG11073	unknown	0.8	0.9	0.8	0.9	0.7	1.0	0.9									
Alg8a	structural constituent of cytoskeleton	1.0	1.1	1.0	1.0	0.7	0.9	0.9	1.3	1.1							
CG2177	unknown	0.9	0.7	0.9	0.8	0.7	0.9	0.9									
CG9603	cytochrome-c oxidase	1.1	1.0	0.8	1.1	0.7	0.8	0.9	-1.3	-1.3							
Cg25C	Collagen type IV	1.1	0.9	0.9	0.8	0.7	0.8	0.8									
Rpl22	structural constituent of ribosome	1.3	1.2	0.8	1.1	0.7	0.9	0.9	-1.1	1.1							
CG7283	structural constituent of ribosome	1.2	1.1	1.0	1.1	0.7	0.9	1.0	1.1	1.1							
CG1213	Glc/ sugar porter	0.76	0.93	0.7	1.1	0.7	0.93	0.76									
CG31211	unknown	9.2	12.1	14.9	0.9	0.7	1.1	1.3									
Mbs	structural constituent of cytoskeleton	1.2	0.7	2.3	1.0	0.7	0.9	1.3									
bru-3	RNA binding	1.2	1.1	0.9	1.1	0.7	1.1	1.2									
Rack1	protein kinase C binding	1.3	1.3	1.0	0.9	0.7	1.0	0.9	-1.2	1.2							
Med24	RNA polymerase II transcription mediator	0.76	0.81	0.9	1.23	0.7	0.87	0.81									
Iip2	insulin receptor binding, hormone	1.1	1.0	0.9	1.2	0.7	1.1	1.1	-1.2	1.2							
CG7571	sodium-independent organic anion transporter	1.2	1.4	1.1	1.1	0.7	1.1	1.1	-1.2	1.1							
CG6513	sulfonylurea receptor binding	1.2	0.9	1.0	1.0	0.7	0.9	1.1	-1.0	-1.3							
CG10433	unknown	1.0	1.1	0.9	1.1	0.7	1.1	1.1	1.0	1.2							
CG3305	unknown	1.1	1.1	1.4	0.9	0.7	1.1	1.1	-1.0	1.2							
Cat	catalase	1.1	1.2	1.3	0.8	0.7	1.1	1.0	1.2	1.0							
stich1	DNA binding	1.0	0.9	1.1	0.8	0.7	0.8	1.0	1.3	1.3							
RigC	calcium-dependent protein serine/threonine phosphatase	1.4	1.2	1.4	0.9	0.7	0.7	1.0									
Rpl30	structural constituent of ribosome	1.0	1.1	0.9	0.9	0.7	0.9	0.9	-1.0	1.2							
Synd	structural constituent of cytoskeleton	1.2	0.9	0.8	1.1	0.7	0.9	0.9									
CG7145	1-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase	1.1	0.9	1.1	0.9	0.7	0.9	0.9									
Cyp9f3P	pseudogene (monooxygenase)	1.0	0.9	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	-1.3	-1.1							
Rab7	Rho small monomeric GTPase	0.9	0.8	0.8	1.2	0.7	0.8	0.9									
hoe1	L-tyrosine transporter	0.9	1.1	1.0	0.9	0.7	0.9	0.9	-1.2	-1.0							
CG8229	unknown	1.0	0.9	1.0	1.1	0.7	0.8	0.9	1.2	-1.2							
Phm	peptidylglycine monooxygenase	1.0	1.1	1.0	1.0	0.7	0.9	0.8	-1.1	1.1							
CG6656	acid phosphatase	1.1	1.6	2.0	0.9	0.7	0.8	0.8	-1.1	-1.0							
CG6503	unknown	1.1	1.2	0.9	1.1	0.6	0.9	0.8	-1.1	1.1							
CG31038	unknown	4.0	0.7	4.3	0.9	0.6	0.4	3.2									
CG10407	unknown	0.8	1.6	1.1	0.8	0.6	2.3	1.2									
CG16777	unknown	1.2	1.4	1.2	0.8	0.6	1.1	1.2									
CG13830	cysteine protease inhibitor	1.0	0.9	0.7	1.1	0.6	0.8	0.9									
Rsf1	RNA binding	0.9	0.8	1.1	1.2	0.6	0.8	0.9									
CG13585	unknown	1.0	1.1	0.9	0.9	0.6	1.0	0.8									
UbcD10	ubiquitin conjugating enzyme	0.9	0.9	0.8	0.9	0.6	0.9	0.8									
RpS12	structural constituent of ribosome	1.2	1.1	0.8	0.8	0.6	0.9	0.9	1.0	1.2							
Atg30A	G-protein, gamma subunit	1.2	1.1	0.9	1.1	0.6	1.2	1.2									
CG14995	(autophagic cell death)	1.4	0.9	2.1	0.9	0.6	0.8	1.3	-1.1	-1.3							
CG9953	lysosomal Pro-X carboxypeptidase	1.1	1.1	0.9	0.8	0.6	1.1	1.1	-1.4	1.0							
CG12660	unknown	1.2	1.1	1.5	0.8	0.6	0.8	0.7	-1.0	1.1							
CG15068	unknown	0.8	0.9	0.7	1.1	0.5	0.9	0.9									
CG16712	serine-type endopeptidase inhibitor	1.1	1.0	0.9	1.0	0.5	0.9	0.9	-1.1	1.3							
fok	unknown	0.8	0.9	0.6	1.0	0.5	1.0	0.9									
Glycogenin	glycogenin glucosyltransferase	1.1	1.1	3.0	0.9	0.5	1.0	1.2									
CG6770	unknown	1.0	1.1	0.8	1.1	0.5	0.9	0.9	-1.0	1.2							
CG32264	unknown	1.1	1.3	4.3	0.8	0.5	0.9	1.1									
CG3257	unknown	3.2	1.2	7.5	0.9	0.4	1.3	4.9									
CG15281	unknown	1.2	1.0	0.9	1.1	0.4	0.8	1.0	1.1	1.2							
tomosyn	thiol-disulfide exchange intermediate	1.3	1.4	1.5	1.0	0.4	1.3	0.8									
CG32469	unknown	1.5	3.5	1.2	0.8	0.4	0.8	0.5									
Rh2	G-protein coupled photoreceptor	1.0	0.9	1.1	0.8	0.3	0.8	1.0									
B2	transmembrane receptor protein tyrosine phosphatase	1.6	1.0	2.0	0.8	0.3	0.6	0.8									
tim	protein heterodimerization (rythm)	1.1	1.0	1.1	1.0	0.3	0.9	0.9	-1.4	-1.1							
CG18511	GTPase	1.0	1.3	0.8	1.1	0.6	0.9	0.7	-1.2	1.2							
eIF-5C	translation initiation factor	0.76	0.87	0.9	1.1	0.7	0.87	0.7									
CG6983	unknown	1.6	0.6	2.0	0.9	0.5	0.7	1.2									
imple	unknown	1.3	0.9	1.1	1.1	0.6	0.6	0.9									
Sm35A	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.0	0.9	0.8	0.8	0.7	0.5	0.7									
haD	structural molecule, myosin binding	1.0	1.0	1.0	1.1	0.7	0.8	0.8	-1.8	1.1							
CG2358	serine-type peptidase	1.0	1.1	1.1	1.0	0.7	1.0	0.9	-1.5	-1.1							
Odp66d	odorant binding	1.3	1.3	0.9	1.1	0.7	1.1	1.1	-1.5	1.4							
RnaC	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.9	0.9	0.7	0.9	0.6	0.7	0.7	-1.5	1.1							
TM4SF	structural constituent of cytoskeleton	1.0	0.9	0.9	1.1	0.7	0.5	0.6									
Cbp53E	calmodulin binding	1.2	0.9	0.9	0.8	0.6	0.5	0.7	-1.1	-1.2							
Gyc8agr/99B	guanylate cyclase	0.9	1.0	0.8	1.0	0.7	0.6	0.6									
Vha68-1	hydrogen-transporting ATPase V1 domain	1.0	0.9	1.1	1.0	0.6	0.7	0.6									
CG16857	(cell-cell adhesion)	1.0	1.0	1.1	1.2	0.7	0.7	0.7									
Itsp42Ej	unknown	1.0	1.2	0.9	1.1	0.6	0.7	0.6	-1.2	-1.2							
Ipp	inositol-1,4-bisphosphate 1-phosphatase	1.1	1.0	1.1	1.3	0.7	0.6	0.7	-1.1	-1.0							
CG9350	unknown	0.9	1.0	0.9	1.1	0.7	0.8	0.7	-1.0	-1.4							
Side	transcription factor	0.8	1.1	1.2	1.0	0.6	0.8	0.6									
CG9391	inositol-1(or 4)-monophosphatase	1.0	1.2	1.2	0.9	0.7	0.8	0.7	1.4	1.9							
CG5597	unknown	0.8	0.9	0.6	0.8	0.5	0.9	0.8	1.1	1.5							
Cir1	latrotoxin receptor, G-protein coupled receptor	1.2	1.4	1.7	0.8	0.5	1.0	1.0	-1.2	1.5							
Rh4	G-protein coupled photoreceptor	1.0	1.2	0.9	1.1	0.7	1.1	1.0	1.1	1.5							
CG10205	unknown	0.9	0.9	0.7	1.1	0.7	0.9	0.9	1.0	1.6							
CG8369	unknown	0.9	1.1	0.7	1.0	0.7	0.9	0.8	1.3	1.6							
CG9338	unknown	0.9	1.0	0.9	1.1	0.6	1.1	1.0	-1.1	1.9							
IM3	unknown, (immune induced molecule)	0.9	1.1	0.9	1.1	0.6	1.0	0.8	2.6	2.5							
Mst84Db	electron transporter, iron ion binding	1.1	9.8	3.0	0.8	0.2	1.9	0.3	1.6	-2.1							
Ubi-p63E	Ubiquitin	0.81	1.00	1.1	1.1	0.7	1.32	1.00	1.5	1.1							
wti	RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.0	1.1	1.2	0.4	0.8	0.8	1.6	-1.1							
CG8709	(lipid metabolism)	0.9	1.0	0.9	1.1	0.7	1.1	1.0	1.7	1.0	2.21	1.75	1.23	1.01			
CG7224	unknown	0.81	0.87	1.0	0.9	0.4	0.87	0.81	1.8	-1.1	1.60	1.68	1.32	0.86			
CG4658	unknown	1.1	1.0	1.1	0.9	0.7	1.4	1.5			1.57	1.60	1.25	1.06			
Spn27A	serine-type endopeptidase inhibitor	1.1	0.9	1.1	0.9	0.5	1.2	1.4	1.6	1.6	1.59	1.51	1.42	1.06	G		
CG9080	unknown	1.0	1.1	0.9	1.1	0.7>											

Tabelle A2.2

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	wO2	w8O2	s25/s8	s25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CG15210	unknown	1.00	0.8	0.8	1.32	0.6	0.81	1.15	-1.1	1.2	0.53	0.48	0.91	1.00			
IM4	(immune response)	1.1	1.3	1.1	1.1	0.6	0.9	0.8			0.60	0.82	1.25	1.06			
CG14591	unknown	1.0	1.0	1.1	0.8	0.5	0.9	1.0			0.61	0.99	0.81	0.81			
CG8788	unknown	1.1	1.1	0.9	0.9	0.5	1.0	1.0	-1.2	-1.1	0.62	0.71	0.76	0.86			
CG15209	unknown	0.9	0.9	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9			0.63	0.76	0.85	0.83			
CG10096	unknown	0.1	2.3	0.7	0.8	0.4	13.9	1.0	-2.3	-1.4	0.33	0.45	0.70	1.05			
CG16986	unknown	1.1	1.1	0.8	1.1	0.6	0.9	1.0	-2.0	-1.2	0.89	1.22	0.83	0.47			
CG17108	acetyl-CoA carboxylase	1.2	1.3	1.1	0.9	0.7	0.9	0.9	-1.8	-1.1	0.56	0.86	1.01	1.01			
Nlp3	neuropeptide hormone	1.1	0.9	0.9	1.1	0.6	0.5	0.6	-1.9	-21.3	0.59	0.68	0.99	1.02			
CG7712	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.9	0.9	0.5	1.0	0.7	0.8	0.8	-1.1	-1.7	0.66	0.71	0.84	0.83			
CG3560	ubiquinol-cytochrome-c reductase	1.1	0.9	1.0	1.1	0.7	0.8	0.8	-1.4	-1.8	0.47	0.62	0.86	1.05			
CG13245	unknown	0.9	1.4	2.0	0.9	0.4	1.7	1.0	1.0	-2.5							
CG10219	succinate dehydrogenase (ubiquinone)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.7	0.8	0.8	1.1	-2.5							
CG7580	ubiquinol-cytochrome-c reductase	1.1	1.1	0.8	1.1	0.6	0.7	0.7	-1.1	-1.9							
cye	cytochrome-c oxidase	1.0	0.9	0.8	1.1	0.6	0.8	0.9	-1.1	-1.6							
CG6463	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	1.0	1.0	0.8	0.8	0.7	0.8	0.9	-1.3	-1.5							
CG4692	hydrogen-exporting ATPase activity, phosphorylative mechanism	1.1	1.1	0.8	0.9	0.7	0.8	0.8	-1.1	-1.5							
CG3446	NADH dehydrogenase	0.9	1.0	0.7	0.9	0.7	0.9	0.8	-1.2	-1.6							
CG8680	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.81	0.93	0.7	1.1	0.7	0.81	0.76	-1.0	-1.6							
CG18624	NADH dehydrogenase	0.87	0.87	0.8	1.07	0.7	0.76	0.76	-1.3	-1.6							
lpr2	low-density lipoprotein receptor	1.1	1.0	1.3	0.7	0.6	1.1	0.9							PG		
Fr2	Wnt receptor	1.1	1.6	1.7	0.7	0.7	1.7	1.1									
CG31145	unknown	1.5	1.2	3.5	0.4	0.6	0.6	0.5									
aneut	RNA polymerase II transcription factor	2.5	1.1	3.2	0.5	0.4	0.7	1.4									
TrxT	thioredoxin, thiol-disulfide exchange intermediate, oxidoreductase	1.6	0.3	0.5	0.6	0.1	0.6	1.5	1.2	-1.4							
Glu-RA	metabotropic glutamate, GABA-B-like receptor	6.5	0.2	6.5	0.7	0.4	0.2	3.5									
CG11459	cathepsin L	0.9	0.8	1.3	0.5	0.5	0.6	0.7	-1.1	-1.5							
CG31872	triacylglycerol lipase	16.0	1.5	2.5	0.7	0.2	1.1	7.5	-2.9	-1.9							
CG15096	high affinity inorganic phosphate:sodium symporter	1.2	1.2	0.9	0.5	0.6	0.9	0.9	-1.4	-1.1	0.60	1.01	1.13	0.76			
CG16772	unknown	1.0	1.1	0.5	0.7	0.5	1.1	0.8			0.37	0.55	1.55	1.14	S		
CG6289	serine-type endopeptidase inhibitor	0.7	0.9	1.2	0.7	0.7	4.0	2.1	-1.7	-1.3	0.36	0.54	0.78	1.08			
CG6663	serine-type endopeptidase inhibitor	1.0	2.3	1.6	0.2	0.2	16.0	3.0	-1.7	-1.2	0.31	0.51	0.78	1.06			
CG9466	hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl compounds, alpha-mannosidase	1.6	2.8	2.8	0.4	0.3	2.5	1.2	-11.5	-2.4	0.51	0.60	1.68	0.14			
CG31883	unknown	0.5	2.0	0.6	0.4	0.3	3.2	0.8	-1.9	-1.8							
Pen	protein carrier (protein-nucleus import, docking)	0.8	2.0	1.7	0.6	0.3	2.6	1.1	1.1	-2.4							
CG12861	unknown	0.1	29.9	0.1	0.6	0.0	18.4	0.1	1.2	-2.0							
Mst84Da	electron transporter, iron ion binding	0.7	2.3	0.5	0.6	0.4	4.6	1.1	1.3	-1.8							
CG3982	unknown	0.8	1.2	1.6	0.7	0.5	2.8	1.4	1.1	-1.9							
CG4959	unknown	0.7	2.1	0.7	0.7	0.3	2.5	0.9	1.5	-1.7							
CG6416	unknown	0.8	1.2	0.5	0.7	0.5	0.9	0.6	1.5	-1.5							
ocn	unknown	1.1	2.5	0.6	0.7	0.0	1.6	0.7	1.2	-1.5							
β-Tub85D	structural constituent of cytoskeleton	1.7	1.9	1.4	0.5	0.2	1.7	1.7	1.1	-1.6							
CG17377	unknown	1.1	1.2	1.9	0.7	0.2	5.3	3.2	1.2	-2.4							
Mst84Dd	electron transporter, iron ion binding	0.9	2.3	0.4	0.7	0.5	1.4	0.7	1.3	-2.5							
CG7235	chaperone	1.7	7.0	1.5	0.7	0.2	1.5	0.4	1.1	-2.6							
CG9027	superoxide dismutase	1.0	0.8	0.7	0.7	0.6	0.8	0.9	-1.2	-1.1							
Spn1	serine-type endopeptidase inhibitor	0.76	0.87	0.7	0.7	0.7	1.07	0.93	-1.4	-1.1							
CG14687	unknown	0.8	0.9	0.6	1.0	0.7	1.1	0.9			0.68	0.88	0.96	1.00			
Im2	structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.9	0.6	1.0	0.6	0.8	0.8			0.66	0.81	0.90	0.97			
CG15304	unknown	0.9	0.8	0.7	1.1	0.7	0.7	0.8	1.1	-1.3	0.64	0.74	0.85	0.95			
Mlc1	microfilament motor	1.1	1.3	0.6	1.0	0.5	0.7	0.6			0.62	0.72	0.86	0.94			
CG2254	oxidoreductase (SDR-enzyme)	0.76	0.76	0.7	0.8	0.5	0.93	0.87	-2.8	-1.1	0.56	0.65	1.04	1.16			
CG10237	vitamin E binding, carrier	0.76	0.81	0.5	0.8	0.7	1.00	1.00	-1.9	-1.6	0.44	0.51	0.84	0.87			
CG14141	unknown	0.8	1.1	0.4	0.8	0.7	0.8	0.6	-2.0	-1.5	0.41	0.68	0.69	0.83			
CG6783	fatty acid binding; transporter	0.9	0.9	0.5	1.0	0.6	0.9	0.8	-1.9	-1.7	0.63	0.71	0.78	1.01			
CG9921	unknown	0.7	0.8	0.5	1.1	0.7	0.9	0.9	-1.2	-1.8	0.61	0.80	1.03	0.84			
CG11368	unknown	1.1	0.9	0.7	1.1	0.6	0.8	0.9	1.2	-2.4	0.67	0.61	0.88	0.63			
CG3621	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.81	0.87	0.5	0.87	0.7	0.81	0.71	1.2	-2.0							
l(2)06225	hydrogen-exporting ATPase	1.0	1.0	0.7	0.9	0.7	0.8	0.8	1.1	-1.5							
CG14235	cytochrome-c oxidase	1.1	1.1	0.6	1.0	0.7	0.8	0.8	-1.1	-1.5							
CG11015	cytochrome-c oxidase	1.0	1.1	0.7	0.9	0.7	0.8	0.8	-1.2	-1.7							
CoVa	cytochrome-c oxidase	1.1	1.1	0.7	1.1	0.7	0.8	0.8	1.1	-1.8							
CG3192	NADH dehydrogenase (ubiquinone)	0.9	1.0	0.7	0.9	0.7	0.8	0.7	-1.4	-1.8							
Gclm	glutathione gamma-glutamylcysteinyltransferase	0.9	1.0	0.6	1.0	0.7	0.8	0.7	1.2	-1.2							
CG13364	unknown	0.87	0.93	0.6	1.15	0.6	0.87	0.7									
NPC2	unknown	0.87	1.07	0.7	0.93	0.7	0.87	0.7	1.2	-1.3							
CG12269	unknown	0.9	0.9	0.4	1.4	0.7	0.8	0.7	-1.5	-1.2							
CG15067	unknown	0.8	1.1	0.4	0.9	0.5	1.0	0.8	1.2	-1.9					S		
CG9894	unknown	1.3	1.0	0.4	0.9	0.5	0.8	1.0	1.1	-1.3							
CG7484	unknown	0.7	0.8	0.5	1.0	0.5	0.9	0.8									
Pglym78	phosphoglycerate mutase	0.87	0.81	0.4	0.8	0.6	0.71	0.76	-1.3	-1.1							
CG14483	unknown	0.81	0.87	0.5	1.32	0.7	0.81	0.76	1.2	-1.3							
CG33056	unknown	0.8	1.1	0.7	0.9	0.5	0.9	0.8	-1.1	-1.3							
CG14818	unknown	0.9	1.1	0.6	0.9	0.6	0.9	0.8									
Cyp9f2	Cyp P450	1.0	0.9	0.6	1.0	0.7	0.9	0.9	-1.2	-1.0							
CG4468	unknown	0.76	0.76	0.6	1.00	0.6	0.76	0.71									
CG10233	unknown	0.87	0.93	0.7	1.00	0.6	0.81	0.76	-1.1	-1.2							
Sly6C	GTPase (G-protein)	0.87	0.87	0.7	1.07	0.6	0.66	0.71	-1.1	-1.2							
CG32446	cation transporter	0.81	0.76	0.6	1.07	0.7	0.81	0.87									
CG4468	unknown	0.76	0.76	0.6	1.00	0.6	0.76	0.71									
Spn1	serine-type endopeptidase inhibitor	0.76	0.87	0.7	0.7	0.7	1.07	0.93	-1.4	-1.1							
Pgk	phosphoglycerate kinase	1.1	1.0	0.6	0.8	0.7	0.8	0.9									
CG8397	actin binding	0.9	1.1	0.7	0.9	0.7	1.1	0.9	-1.1	-1.2							
Vha13	hydrogen-exporting ATPase	1.0	0.9	0.7	1.0	0.7	0.8	0.9									
Pfk	6-phosphofructokinase	0.9	1.1	0.7	0.8	0.7	1.0	0.8									
Tal	transaldolase	1.2	1.1	0.5	0.5	0.9	1.0	1.0	-1.3	-1.0	1.57	1.91	1.80	0.98			
CG11594	(carbohydrate metabolism)	0.9	0.9	0.3	0.6	0.9	0.9	0.9	-1.6	-1.1	1.00	1.36	1.65	0.79			
Pgd	phosphogluconate dehydrogenase (decarboxylating)	0.9	0.9	0.5	0.7	1.0	1.1	1.1	-1.6	-1.0							
CG13340	leucyl aminopeptidase	0.4	1.7	2.8	0.6	0.4	3.7	0.8	1.2	-1.8							
CG8745	ornithine-oxo-acid transaminase	1.1	0.9	0.9	0.7	1.1	0.9	1.0	-1.7	-1.7							
Est8	carboxylesterase	1.1	0.9	0.8	0.7	0.9	1.0	1.1	-1.6	-1.3							
CG4019	water channel	1.1	1.2	0.8	0.7	1.0	1.0	1.0	-1.5	-1.2							
CG6663	serine-type endopeptidase inhibitor	1.1	3.2	4.6	0.7	0.3	7.5	1.1	-1.8	-1.2	0.39	0.52	0.92	1.38			
Iris	unknown	1.2	1.4	0.8	0.7	1.2	1.1	1.0	-1.5	-1.2	0.64	0.88	1.04	0.78			
CG11315	unknown	1.1	1.0	0.8	0.6	1.1	0.7	0.8	-2.7	-1.4	0.64	0.65	0.92	1.05			
CG14527	metalloendopeptidase	1.5	1.3	1.1	0.7	0.9	1.2	1.5	-1.4	-1.6	0.36	0.61	0.98	1.01			
ts	torso binding	0.9	0.8	0.7	0.7	0.6	1.0	1.1	1.0	-1.5	0.66	0.75	1.05	0.88			
CG5493	cysteine dioxygenase	1.1	1.2	0.8	0.7	1.1	1.1	1.1	1.4	-1.5							



diese Arbeit											Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w/O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	trak			
yip2	acetyl-CoA C-acyltransferase	1.1	1.1	1.1	0.7	1.2	1.3	1.3	1.5	1.1	1.87	1.62	1.59	1.09				
CG32245	structural constituent of cytoskeleton	1.4	1.4	5.7	0.7	0.8	3.5	4.0										
CG31149	unknown	1.4	0.4	2.3	0.7	0.8	0.6	1.4										
pros	specific RNA polymerase II transcription factor	2.1	1.1	1.3	0.7	0.8	0.9	1.7										
egh	beta-1,4-mannosyltransferase	1.4	1.0	1.9	0.6	0.9	0.9	1.6										
lrm	protein carrier (protein-nucleus import)	1.6	1.1	2.5	0.7	1.1	1.3	2.5	1.0	1.2								
CG9394	unknown	1.1	1.2	0.8	0.7	0.8	0.7	0.7										
CG7144	saccharopine dehydrogenase (NAD+, L-lysine-forming)	1.1	0.9	2.6	0.2	1.0	1.3	1.9										
lun	(learning and memory)	0.6	1.1	5.3	0.5	0.6	1.1	0.6										
zaki	receptor signaling protein serine/threonine kinase	4.9	1.6	3.5	0.5	0.7	0.8	1.4										
CG10804	neurotransmitter:sodium symporter	1.1	1.2	1.6	0.5	0.7	0.9	0.8										
CG17255	unknown	3.0	2.1	3.0	0.5	0.8	1.2	1.3										
hepb	poly-pyrimidine tract binding, pre-mRNA splicing factor	1.5	1.3	1.4	0.5	0.7	1.0	1.2	-1.2	-1.3								
CG6723	sodium:iodide symporter	1.1	1.1	1.7	0.5	0.9	0.8	0.8										
CG30410	racemase and epimerase	1.1	1.3	1.0	0.5	1.1	1.1	0.9										
rdgB	phosphatidylinositol transporter, phosphatidylcholine transporter	1.2	1.1	1.4	0.5	1.2	0.9	1.1										
CG31302	motor activity	1.9	1.1	1.1	0.6	0.7	0.6	0.9										
CG14945	unknown	1.1	1.0	0.7	0.6	0.7	0.8	0.8										
spin	tetracycline:hydrogen antiporter	1.2	1.1	3.7	0.6	0.8	1.6	2.1										
CG31140	diacylglycerol kinase	10.6	0.4	13.9	0.6	0.9	0.2	5.7										
CG5611	delta5-delta2,4-dienyl-CoA isomerase	1.0	0.6	0.8	0.6	0.9	0.5	0.9										
CG3829	scavenger receptor	1.1	1.1	1.1	0.6	1.2	1.2	1.1	1.5	1.2								
hl	transcription corepressor	1.1	0.7	1.1	0.6	1.3	1.0	1.4										
epo	RNA binding	1.0	1.3	2.1	0.7	0.8	1.3	1.1										
Agp1	receptor activity	0.7	1.0	2.8	0.7	0.8	1.7	1.0										
CG12418	unknown	1.4	1.0	1.4	0.7	0.8	0.8	0.9										
cd	(cell-cell adhesion)	1.4	1.0	1.5	0.7	0.9	1.0	1.4										
trol	structural molecule	1.5	1.4	0.9	0.7	1.0	0.8	0.8										
CG8583	chaperone	1.3	1.3	1.1	0.7	1.0	1.2	1.2										
CG15261	(negative regulation of protein biosynthesis )	0.9	1.1	0.6	0.7	1.0	1.2	1.0	-1.3	1.0								
CG13917	unknown	1.4	1.2	1.2	0.7	1.1	1.0	1.1										
Blimp-1	(Zn-finger Prot.Dom)	0.7	0.9	1.6	0.7	1.1	1.7	1.3										
CG9232	UDP-glucose-hexose-1-phosphate uridylyltransferase, UTP-galactose-1-phosphate	0.9	0.9	0.6	0.7	1.1	0.9	0.9										
Aik	receptor signaling protein tyrosine kinase	2.0	0.8	1.9	0.7	1.2	0.8	1.6										
CG31640	receptor signaling protein tyrosine kinase	1.9	2.5	2.5	0.7	0.5	0.7	0.5										
CG8253	unknown	1.1	1.1	2.6	0.7	0.7	1.2	1.2										
CG4684	SH3/SH2 adaptor protein	1.6	1.2	2.5	0.7	0.7	0.4	0.9										
CG5254	tricarboxylate carrier	1.1	1.0	0.8	0.7	0.8	0.9	0.8										
sar1	small monomeric GTPase	1.2	1.3	1.1	0.7	0.8	1.0	1.0										
rdgA	diacylglycerol kinase	1.7	1.4	1.6	0.7	0.9	0.9	1.4										
enc	nucleic acid binding	1.0	0.9	1.4	0.7	0.9	1.1	1.1										
CG31145	unknown	0.8	0.9	0.9	0.7	0.9	0.8	0.8										
RpS19	structural constituent of ribosome	1.1	1.1	0.8	0.7	0.9	0.9	1.0	-1.0	1.2								
CG33138	1,4-alpha-glucan branching enzyme	0.9	1.1	0.7	0.7	1.1	1.0	0.9	-1.2	1.1								
Past1	calmodulin binding	1.0	0.9	0.9	0.7	1.1	0.9	1.1										
CG8184	ubiquitin-protein ligase	1.3	1.3	1.3	0.7	1.1	1.4	1.1										

**Tabelle A2.2: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nur nach O2-Stress verringert ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	wf02	w602	s25/s8	cs25/cs8	(02)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak		
CG12091	unknown	1.5	1.1	1.9	0.9	1.0	1.1	1.4									
Hrb98DE	RNA binding	1.5	1.2	1.4	1.1	1.0	1.1	1.4									
nup153	nucleic acid binding (nuclear pore)	1.5	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.4									
Pkc38E	calcium-dependent protein kinase C	1.5	1.0	1.1	1.1	0.8	0.9	1.4									
CG2995	DNA-methyltransferase	1.5	0.6	1.1	1.1	1.5	0.7	1.4	1.0	1.2							
Ubc-E2H	ubiquitin conjugating enzyme	1.5	0.9	1.4	1.1	1.0	0.9	1.5	1.3	-1.0							
CG5830	unknown	1.5	1.2	1.4	1.1	1.3	1.1	1.5	-1.2	1.2							
CG1841	unknown	1.5	0.9	2.0	0.9	1.3	0.9	1.9									
CG31363	unknown	1.6	1.2	1.7	0.8	0.7	1.0	1.4	-1.2	1.3							
pgant5	polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase	1.6	0.8	2.3	1.1	1.1	0.8	1.5									
Socs16D	cytokine activity	1.6	1.2	1.7	0.7	1.0	1.1	1.5									
Pbgs	porphobilinogen synthase	1.6	1.2	1.5	0.9	1.4	0.8	1.5									
stai	microtubule binding	1.6	0.9	1.4	0.9	1.0	0.8	1.6									
zip	structural constituent of cytoskeleton	1.6	1.0	1.2	1.1	1.0	1.1	1.6	-1.1	1.1							
Bruce	ubiquitin conjugating enzyme	1.6	1.1	1.6	1.0	1.1	1.1	1.7									
CG9977	adenosylhomocysteine	1.6	1.1	3.0	0.9	1.0	1.2	1.9									
CG18675 /// tipE	voltage-gated sodium channel	1.7	1.2	2.0	0.9	1.0	0.9	1.4	-1.1	-1.3							
Gug	transcription corepressor	1.7	0.9	2.5	0.9	0.8	0.8	1.5	-1.2	1.1							
CG9322	unknown	1.7	1.0	1.4	0.8	0.9	0.7	1.5									
CG5522	guanyl-nucleotide exchange factor	1.7	0.8	1.1	0.9	1.1	0.8	1.9									
CG31660	metabotropic glutamate, GABA-B-like receptor	1.9	1.0	1.7	0.9	1.1	0.7	1.4									
CG17370	unknown	1.9	1.3	3.5	0.9	1.1	0.7	1.5									
crp	RNA polymerase II transcription factor	1.9	0.7	1.5	1.5	1.5	0.9	1.5	1.1	1.0							
CG31637	sulfotransferase	1.9	1.1	3.0	0.9	0.8	0.8	1.6									
CG3961	long-chain-fatty-acid-CoA ligase	1.9	1.2	2.0	1.0	0.9	0.9	1.7									
Nrf1	Ras GTPase activator	1.5	1.1	2.6	1.0	1.1	1.2	2.3									
CG16700	gamma-aminobutyric acid transporter	1.6	0.9	2.1	1.1	1.1	1.3	2.5									
Arp14D	actin binding	1.7	1.0	2.6	0.9	0.9	1.1	2.0									
Mo25	unknown	1.7	0.9	1.5	1.2	1.0	1.1	2.0									
CG16947	unknown	1.7	0.8	2.1	1.1	1.2	1.3	2.5									
X11L	tRNA ligase	2.0	1.1	1.1	1.2	0.9	1.0	1.5									
CG6646	RNA binding	2.0	1.1	2.8	0.6	1.1	0.9	1.6	1.1	-1.2							
Rab35	GTPase	2.1	1.2	1.7	1.1	1.4	1.1	1.6	1.1	-1.0							
Pbprp1	pheromone binding	2.3	1.4	2.1	1.4	2.1	1.1	1.9	1.0	-1.2							
CG8188	ubiquitin conjugating enzyme	2.5	1.2	2.1	0.8	0.9	0.9	1.9									
Sra-1	Rho interactor	2.8	1.1	2.6	0.8	1.1	0.8	1.9									
sz2	transmembrane receptor protein tyrosine phosphatase	2.0	1.1	2.6	1.2	0.9	1.0	2.0									
wkd	Rab GTPase activator	2.0	0.9	2.0	1.1	0.9	0.9	2.0									
toi	metal ion transporter	2.0	0.8	3.5	0.9	0.6	0.8	2.3									
CG8464	serine-type peptidase	2.0	0.8	2.6	1.0	1.2	0.9	2.6									
CG30420	transcription regulator	2.3	1.2	2.3	1.2	0.8	1.1	2.0	1.0	1.3							
Rab10	RAB small monomeric GTPase	2.3	1.0	3.2	1.0	1.3	0.8	2.3									
CG8037	unknown	2.3	0.9	2.3	0.9	1.1	1.1	2.6									
ll(1)G0269	unknown	2.6	1.1	3.2	1.0	1.1	0.9	2.0									
Pbprp3	pheromone binding	2.6	0.9	2.1	1.2	1.9	1.1	3.0	1.1	-1.2							
CG1722	unknown	3.0	1.1	2.5	1.1	1.1	1.1	3.5	1.0	-1.1							
E(Pc)	(establishment and/or maintenance of chromatin architecture)	3.7	0.7	3.5	0.8	1.0	0.6	3.0									
CG8034	unknown	5.7	1.3	3.2	1.0	0.9	1.3	4.9									
CG32100	unknown	9.2	1.2	11.3	0.7	1.1	1.0	7.0									
Os-C	pheromone binding	2.6	0.9	2.1	0.4	3.5	0.9	3.0	-1.2	-1.5							
CG15128	unknown	7.0	0.9	8.6	1.0	1.0	1.3	8.0	-1.1	-1.6							
Spn	transcription cofactor	2.0	1.2	1.7	0.8	1.1	1.0	1.5	-1.2	-1.5	0.76	0.67	0.89	0.97			
CG31766	peptidyl-di-peptidase A	2.3	1.0	2.8	1.1	1.3	1.1	1.7	1.1	1.7							
CG33110	acyltransferase	1.5	0.8	1.6	1.0	0.9	1.4	2.5	1.1	1.5							
DnaJ-1	heat shock protein	1.7	1.0	1.2	0.8	0.7	1.1	2.0	1.6	3.1							
GAP	structural constituent of cytoskeleton	1.9	1.2	2.0	1.0	0.9	1.4	2.1									
Sls	myosin-light-chain kinase	1.6	1.1	1.6	0.8	0.8	1.5	2.5									
Sh	voltage gated potassium channel, Ca activated potassium channel	2.1	0.9	1.5	1.1	1.0	0.6	1.6	-1.0	-1.1							
fne	pre-mRNA splicing factor	1.9	0.8	1.1	0.8	1.1	0.6	1.4									
Rac2	Rho small monomeric GTPase	1.5	0.9	1.9	0.8	0.9	0.7	1.3			2.32	1.71	2.07	1.51			
DAT	dopamine:sodium symporter	1.6	0.5	1.7	0.5	0.9	0.4	1.2									
CG31140	diacylglycerol kinase	1.7	0.8	1.4	0.8	1.1	0.4	1.0									
Hex-A	hexokinase	1.6	0.9	1.6	0.9	0.9	0.7	1.1									
elav	pre-mRNA splicing factor	1.6	0.8	1.4	0.8	1.1	0.6	1.3									
Gasp	structural constituent of peritrophic membrane	1.9	1.2	1.6	1.4	0.9	0.7	0.9	-1.3	-1.1							
CG10627	phosphoacetylglucosamine mutase	2.1	1.2	1.7	0.8	1.2	0.7	1.1	1.3	1.2							
RfaBp	retinoid binding, fatty acid binding, microtubule binding	2.3	1.0	1.2	1.1	1.0	0.6	1.3	-2.3	-3.4							
14-3-3&3zgr	diacylglycerol-activated/phospholipid-dependent protein kinase C inhib	1.5	1.3	1.2	1.0	1.0	0.7	0.8	1.1	1.2							
CG9328	unknown	1.5	0.9	1.1	1.1	0.8	0.6	1.0									
mub	poly(rC) binding	1.6	1.1	1.1	0.8	0.9	0.7	1.1									
Cam	calmodulin binding	1.5	0.9	1.0	1.0	0.9	0.6	1.0									
hnpA	phosphoinositide phospholipase C	1.5	1.1	0.8	1.1	1.1	0.6	0.8									
Alp23B	transforming growth factor beta receptor binding	1.7	1.2	1.6	0.9	0.8	0.6	0.8	1.1	-1.3	0.61	0.52	0.76	1.04			
CG14971	unknown	1.5	1.0	2.8	1.0	1.1	0.9	1.1			0.45	0.52	1.12	0.94			
CG2081	unknown	1.6	1.2	1.4	0.9	0.8	0.8	1.0			0.55	0.56	0.61	0.82	G		
CG11889	unknown	1.5	1.3	1.4	0.7	1.2	1.0	0.9	-1.7	-1.1	0.64	0.87	0.82	0.90			
CG18327	carrier activity	2.6	1.1	1.1	1.1	1.2	0.7	1.2	-1.5	-1.5	0.47	0.87	0.72	1.14			
CG32392	microtubule binding	1.6	1.6	1.6	1.1	0.8	0.8	0.8	1.0	-1.6							
Mcp	phosphate transporter	1.6	1.3	1.4	1.1	0.9	0.8	1.0									
CG6673	glutathione transferase	1.6	1.3	1.2	1.2	1.1	0.9	1.0									
Ef1a48D	translation elongation factor	1.5	1.3	0.9	1.1	1.2	0.9	1.0									
CG31619	procollagen N-endopeptidase	1.5	9.2	2.0	1.1	0.9	0.8	0.2									
CG9170	unknown	1.5	1.1	1.4	1.1	0.9	0.8	0.9									
CG10257	(Fas apoptotic inhibitory molecule Prot.Dom.)	1.5	1.3	1.3	1.0	1.0	0.8	0.9									
CG10648	unknown	1.5	1.6	1.5	1.9	1.2	0.9	1.0									
CG14948	unknown	1.5	1.2	2.3	1.2	0.7	0.8	1.1									
CG8506	transporter	1.5	1.2	1.6	1.0	1.1	0.9	1.1									
CG10155	(regulation of signal transduction)	1.5	1.3	2.6	0.8	1.3	0.9	1.1									
CG30431	transcription regulator	1.5	1.4	1.7	1.0	1.1	1.1	1.1									
CG3556	unknown	1.5	1.1	1.3	1.0	0.9	0.8	1.1									
CG33129	unknown	1.5	1.3	1.3	0.8	0.9	0.9	1.1									
CG7785	unknown	1.5	0.8	1.7	1.1	0.9	0.8	1.2									
Rho1	Rho small monomeric GTPase	1.5	1.1	1.0	0.9	0.8	1.0	1.3									
CG13670	structural constituent of larval cuticle	1.5	1.4	1.0	1.2	0.6	1.3	1.4									

Tabelle A2.3

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	wf02	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	brak	
dpr3	unknown	1.6	1.2	1.1	1.0	0.8	0.8	1.0								
CG13943	unknown	1.6	1.3	1.2	0.9	0.8	0.8	1.1								
CG12431	unknown	1.6	1.1	1.0	0.9	0.8	0.8	1.1								
CG15626	(induction of apoptosis)	1.6	1.2	1.9	1.0	1.3	0.8	1.1								
Trkv	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.6	1.1	1.7	0.8	1.0	0.8	1.1								
CG14503	unknown	1.6	1.1	1.1	0.9	0.9	0.8	1.1								
CG7137	unknown	1.6	1.1	2.0	0.9	1.3	0.9	1.2								
CG15223	unknown	1.6	1.3	1.1	1.2	0.8	0.9	1.2								
lek2	peroxidase, transmembrane receptor protein serine/threonine kinase	1.6	0.9	1.9	1.1	0.9	0.8	1.3								
E(bx)	acetyltransferase	1.6	1.0	1.9	0.9	0.9	1.0	1.3								
lig	unknown	1.6	1.2	1.3	1.1	1.0	1.0	1.3								
para	voltage-gated sodium channel	1.6	0.9	2.6	0.8	0.7	0.7	1.7								
Acx57D-d	palmitoyl-CoA oxidase, acyl-CoA oxidase	1.6	1.2	1.6	0.8	1.1	0.9	1.7	-1.3	-1.2						
CG13758	neuropeptide receptor	1.7	2.1	3.0	0.9	1.0	1.1	0.7	1.1	1.3						
CG17565	RAB-protein geranylgeranyltransferase	1.7	1.6	1.0	1.0	0.9	0.9	0.8	-1.0	-1.1						
CG9413	amino acid transporter	1.7	1.1	1.9	0.9	0.8	0.6	0.9								
Tlg	binding (extracellular matrix)	1.7	1.3	1.1	0.9	1.1	0.8	1.0	-1.2	1.1						
CG14844	unknown	1.7	1.3	1.1	1.0	0.8	0.8	1.0								
CG12213	unknown	1.7	1.3	0.2	1.2	0.9	0.8	1.0								
Rapgap1	Ras GTPase activator	1.7	1.6	3.0	0.9	0.7	1.0	1.1								
Limpt	transcription factor	1.7	1.3	2.0	1.0	0.9	0.8	1.1								
CG5404	high affinity sulfate permease	1.7	0.8	0.8	1.1	1.1	0.6	1.1	-1.2	1.1						
CG1910	unknown	1.7	1.2	2.8	0.8	0.9	0.9	1.2								
trn	structural molecule	1.7	1.1	1.9	1.4	1.1	0.7	1.2								
Dic2	motor activity, structural constituent of cytoskeleton	1.7	1.1	1.0	1.1	1.1	0.8	1.2								
brat	transcription regulator, translation regulator	1.7	1.1	2.5	1.1	1.1	1.1	1.3	1.2	-1.3						
CG32066	unknown	1.7	1.1	2.3	0.9	1.0	0.9	1.3								
CG10686	(transcription factor complex)	1.7	1.4	1.4	0.9	1.1	1.0	1.3								
CG2926	ubiquitin-protein ligase	1.7	1.4	1.3	0.8	1.0	1.1	1.3								
CG1244	nucleic acid binding	1.7	1.1	3.2	1.1	1.5	0.8	2.0								
CG5559	calcium-dependent phospholipid binding	1.7	0.9	3.0	0.9	0.8	0.8	2.5								
dpr14	unknown	1.9	1.1	1.4	0.8	1.1	0.8	0.9								
CG6472	lipase	1.9	1.3	2.3	1.0	1.0	0.7	1.1								
CG30079	unknown	1.9	1.1	1.7	1.1	1.0	0.7	1.1	1.0	1.3						
Or63a	olfactory receptor	1.9	1.1	3.0	1.3	1.6	1.2	1.1								
Amph	(endocytosis, exocytosis)	1.9	1.2	1.4	0.9	1.1	0.7	1.2								
ola	specific RNA polymerase II transcription factor	1.9	1.1	2.5	0.9	0.7	0.7	1.3								
Mnt	RNA polymerase II transcription factor	2.0	2.0	1.7	0.8	0.9	1.1	0.9								
Nck30C	calcium, potassium:sodium antiporter	2.0	2.5	3.7	0.8	0.8	0.9	1.0								
CG14432	unknown	2.0	1.4	0.9	1.1	0.8	0.8	1.1								
CG4165	ubiquitin-specific protease	2.0	1.6	2.1	1.1	1.1	1.0	1.2	-1.0	-1.2						
CG10251	hydrogen:vesicular amine antiporter	2.0	1.3	1.9	0.9	0.5	0.6	1.2								
CG31340	receptor signaling protein tyrosine kinase	2.0	1.1	2.1	0.9	0.9	0.6	1.3								
rogdi	unknown	2.0	1.3	2.5	0.9	0.7	1.0	1.7								
CG13532	unknown	2.0	1.1	1.4	1.1	1.4	0.7	1.7								
CG11224	unknown	2.0	1.4	2.6	1.0	0.9	1.0	2.0								
CG9395	unknown	2.0	0.8	4.3	0.8	1.1	0.8	2.1	-1.0	1.1						
retn	transcriptional repressor	2.0	1.4	3.2	0.9	0.7	0.9	2.1	-1.2	1.0						
CG9528	phosphatidylinositol transporter	2.1	1.3	3.0	0.8	0.8	0.9	1.3								
CG31751	unknown	2.1	1.2	2.0	0.7	0.5	0.9	1.5								
CG9619	protein phosphatase type 1 regulator	2.3	1.3	3.7	0.9	1.0	0.7	1.4								
Rim1	receptor signaling protein	2.3	1.1	3.2	0.8	0.9	0.9	1.5								
CG15029	unknown	2.3	1.2	1.5	0.7	0.9	0.9	1.5								
CG12971	unknown	2.3	1.1	1.6	1.4	1.6	0.9	1.7								
CG3950	(regulation of cell cycle)	2.3	1.5	0.6	1.0	1.1	1.3	2.3								
CG4914	serine-type endopeptidase	2.5	1.4	3.5	0.9	0.9	0.8	1.0								
CG13792	unknown	2.5	1.7	1.5	1.1	0.8	0.9	1.0								
Tril	receptor signaling protein serine/threonine kinase	2.5	1.0	2.1	0.7	0.8	0.8	1.4								
CG1090	calcium, potassium:sodium antiporter	2.5	1.2	2.1	1.0	0.9	1.0	1.7								
CG9924	unknown	2.5	2.0	2.5	0.7	1.0	1.2	2.0	-1.1	1.4						
CG6651	1-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase	2.5	0.9	2.6	0.9	0.7	0.5	2.1	1.1	-1.3						
Gdc	glutamate-cysteine ligase	2.6	1.1	2.1	0.8	1.0	0.9	1.6								
CG12054	nucleic acid binding	2.6	1.2	4.3	1.0	1.2	0.9	2.3								
lp	unknown	2.8	1.3	3.0	0.9	0.8	0.8	1.4								
CG30148	glucosidase	2.8	1.4	4.3	1.1	1.4	1.3	1.5								
CG15765	sugar binding	2.8	1.4	3.2	1.1	0.9	1.1	2.6								
CG4989	unknown	3.0	2.0	6.1	1.0	1.3	0.9	1.6								
CG12881	structural constituent of cytoskeleton	3.2	1.4	2.5	0.8	0.6	1.0	2.0								
CG7029	unknown	3.2	1.9	1.3	0.8	0.8	0.8	2.0								
nej	chromatin binding, acetyltransferase	3.7	2.1	8.6	0.6	0.9	1.2	1.9								
CG9766	unknown	6.1	2.1	7.5	0.8	0.2	0.8	3.0								
CG10057	tubulin-tyrosine ligase	7.0	1.1	5.7	0.7	0.9	0.9	4.6								
CG10924	phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP)	7.5	4.0	9.8	0.8	1.2	0.9	1.0	2.0	-1.6						
CG9509	choline dehydrogenase	18.4	21.1	13.0	1.9	1.3	1.4	1.1	-1.4	-1.0						
exu	(bicoid mRNA localization)	18.4	6.1	7.0	1.1	0.9	0.8	1.9	-1.1	-1.4						
CG7607	unknown	2.3	2.5	2.5	1.0	0.8	0.8	0.8	-1.5	-1.3						
T3dh	alcohol dehydrogenase	2.1	2.0	1.2	0.5	1.4	1.3	1.1								
Cyp12a5	Cyp P450	2.0	2.5	2.5	0.8	1.0	1.1	1.1								
CG30503	unknown	2.0	2.3	1.1	0.9	0.8	0.9	0.8	1.0	-1.4						
CG6765	unknown	2.0	1.9	3.2	1.1	1.1	1.1	0.9								
CG14291	N-sulfolucosamine sulfohydrolase	2.0	1.6	4.9	0.2	1.1	1.1	1.3	1.1	1.3						
Jsd	receptor binding	2.0	1.9	1.6	0.9	0.8	0.9	1.1								
Ckl1β	protein kinase CK2 regulator	2.5	1.9	1.2	1.1	1.1	1.0	1.1								
st	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.9	2.3	1.9	0.9	0.7	0.9	0.8	-1.4	1.0						
CG9699	small monomeric GTPase	1.7	3.0	2.0	0.9	0.7	1.0	0.4	1.1	1.2						
CG11426	phosphatidate phosphatase	1.6	2.8	2.5	0.9	0.9	1.1	0.9	1.0	1.2						
CG2604	unknown	1.6	2.0	1.6	0.9	0.8	1.1	0.9	1.1	-1.3						
CG13369	ribokinase	1.5	2.0	1.6	1.0	1.3	0.9	0.8								
CG2469	unknown	1.9	1.7	1.6	1.1	1.1	0.9	0.9								
ola	specific RNA polymerase II transcription factor	1.7	1.4	3.0	0.8	0.9	1.0	1.2								
CG3563	unknown	1.9	1.4	2.3	1.0	1.4	1.0	1.2								
CG3893	unknown	1.7	1.5	2.0	0.8	0.9	1.1	1.4	1.2	1.0						
CG17838	RNA binding	1.7	1.5	1.5	0.8	0.8	1.1	1.2								
CG2918	Hsp70/Hsp90 organizing protein	1.7	1.9	1.4	1.3	1.6	1.1	0.8								
CG10512	oxidoreductase	1.7	1.5	1.4	0.7	0.8	0.9	1.1	1.0	1.5						
Il1G0334	pyruvate dehydrogenase (lipoamide)	1.7	1.6	1.3	0.9	0.9	0.9	0.9	-1.2	-1.4						
CG17841	unknown	1.7	1.6	1.2	0.9	1.0	1.0	1.1								
CG12910	unknown	1.6	1.7	1.7	1.1	0.9	0.9	0.8	-1.3	1.0						
Tr	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.6	1.5	1.5	1.2	1.2	1.0	1.1								

Tabelle A2.3

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/s8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(02)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CG18282	(Ubiquitin Prot.Dom.)	1.6	1.4	1.3	1.1	0.9	0.9	1.0									
Ireh	alpha.alpha-trehalase	1.6	1.5	1.1	1.1	0.8	0.9	0.9									
CG12025	unknown	1.5	1.6	1.9	0.9	1.1	0.9	1.1									
Ugt35a	UDP-glycosyltransferase, glucuronosyltransferase	1.5	1.6	1.6	1.5	1.1	1.1	1.2									
CG9342	carrier	1.5	1.4	1.4	0.8	1.2	1.1	1.2	-1.3	1.4							
CG9577	delta5-delta2,4-dienoyl-CoA isomerase	1.5	1.5	1.3	0.7	0.8	1.1	1.2	-1.1	-1.3							
CG5651	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.5	1.4	1.3	1.0	1.1	1.1	1.1									
bst	structural constituent of cytoskeleton	1.5	1.6	1.2	1.1	1.1	0.9	1.1	-1.3	1.1							
CG3663	unknown	1.5	1.4	1.2	0.8	1.1	1.0	0.9									
CG1307	aminoacyl-tRNA hydrolase	1.5	1.6	1.2	1.1	1.1	0.9	0.9	1.1	1.1							
CPT1	carntine O-palmitoyltransferase	1.5	1.4	1.1	0.9	0.9	0.9	1.0									
CG14815	peroxisome targeting signal receptor	1.5	1.5	1.1	1.0	1.0	0.9	1.0									
CG10361	glycine C-acetyltransferase, transaminase	1.5	1.6	1.1	0.8	1.2	1.2	1.1	-1.1	1.1							
CG15825	unknown	1.5	1.5	2.1	0.8	1.0	0.9	0.9	-1.1	2.2						G	
glc	carbohydrate binding	1.9	1.9	1.1	1.2	1.0	1.0	1.1	-1.1	1.8							
CG5224	glutathione transferase	1.6	1.9	1.5	2.1	0.6	1.1	0.9	2.2	2.0	3.81	2.76	1.48	2.50			
SNF48y	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.7	1.6	2.0	0.8	1.1	1.0	1.1	1.2	-1.0	1.68	2.16	1.33	0.87			
CG5172	unknown	1.9	2.1	1.5	0.9	1.3	1.1	1.1	1.0	1.5	1.67	1.51	1.31	0.76			
CG8580	unknown	1.6	1.4	1.9	0.8	0.8	1.0	0.9	1.3	-1.1	1.30	1.68	1.37	0.92			
CG3286	protein kinase inhibitor	1.6	1.5	1.6	0.9	0.8	1.1	1.1	1.1	-1.1	0.69	0.71	0.88	2.24			
CG3775	neprilysin	1.6	1.5	1.4	0.8	0.9	1.1	1.0			0.64	0.80	1.17	0.78			
CG9524	unknown	1.9	1.7	1.9	1.2	1.1	0.8	0.9			0.59	0.69	0.80	1.02			
CG1468	unknown	1.5	1.4	1.1	1.1	1.1	1.1	1.4	-1.2	1.3	0.60	0.67	0.87	1.02			
CG3513	serine-type endopeptidase inhibitor	3.7	2.6	1.9	0.9	1.0	1.0	1.4	-1.2	1.1	0.57	0.56	0.92	0.95			
CG7015	nucleic acid binding	2.1	1.9	2.5	0.7	0.9	1.0	1.4									
CG9932	metallopeptidase	2.1	1.6	2.1	1.0	0.9	1.2	1.6									
AGO2	translation initiation factor	1.6	1.4	1.5	1.1	1.3	1.1	1.5	1.3	1.4							
CG10962	oxidoreductase activity, acting on the CH-OH group of donors, NAD or	2.6	1.9	2.5	0.2	0.3	1.5	1.6									
wb	structural molecule	1.6	2.8	2.6	2.6	2.5	1.9	1.1	1.2	1.2							
CG1140	3-oxoacid CoA-transferase	1.5	2.1	1.3	1.1	1.2	1.6	1.1	1.3	1.3							
CG6484	glucose transporter	1.6	3.0	2.8	1.2	1.2	2.1	1.5	-1.7	1.1	1.82	1.72	1.37	0.89			
CG33080	alpha-glucosidase	2.6	2.1	2.1	0.9	0.8	1.0	1.3	-1.5	-1.1							
CG5321	gamma-butyrobetaine dioxygenase	1.5	1.7	1.7	0.8	1.2	1.2	1.1	1.5	1.1							
Iequila	serine-type endopeptidase	1.6	1.5	1.1	0.8	1.1	1.0	0.9	-1.5	1.3							
CG7529	carboxylesterase	1.5	1.9	1.1	0.8	1.2	1.1	0.9	-1.5	-1.3	0.60	0.72	1.01	0.71			
CG11378	unknown	2.9	1.5	1.1	1.1	0.9	0.9	0.9	-1.6	-1.4	0.66	0.73	0.79	1.01			
CG3270	oxidoreductase	1.5	1.4	1.2	1.1	0.9	1.0	1.0	-1.5	-1.2	0.57	0.67	1.16	1.08			
[2]44DEa	acetate-CoA ligase	1.9	1.9	1.5	0.8	0.9	1.2	1.2	-1.5	-1.4	0.59	0.60	0.91	1.17			
sug	transcription regulator	2.0	2.0	2.0	0.9	0.7	0.9	1.0	-2.0	-1.2	0.17	0.30	0.52	0.91			
CG10513	unknown	2.6	2.8	1.4	0.8	0.8	1.1	0.9	-3.7	-2.1	0.42	0.42	0.54	1.64			
CG13607	unknown	2.0	1.9	1.2	0.8	0.9	0.8	0.8	-2.3	-1.5	0.28	0.33	0.42	1.09			
CG15092	unknown	2.1	2.1	1.2	0.9	0.8	0.8	0.8	-1.5	-1.8	0.29	0.26	0.29	0.97			
CG7203	unknown	1.7	1.4	1.6	1.1	0.9	0.5	0.6	-1.6	-1.8	0.41	0.60	0.82	1.11			
naF	calcium channel regulator	1.5	2.0	1.1	0.9	0.9	0.8	0.6									
colt	carntine/acyl carntine carrier	1.5	1.6	1.6	0.8	1.1	1.0	0.9	-1.3	-1.6							
nm8	G-protein coupled receptor	18.4	6.1	14.9	1.9	6.1	0.8	1.2									
CG13962	unknown	18.4	21.1	17.1	0.8	1.1	1.0	1.1									
Cyp6a14	Cyp P450	13.9	8.0	9.8	1.4	1.0	1.1	2.5	-1.0	1.2							
phr	photorepair	7.5	12.1	9.8	1.3	0.8	0.8	0.4	1.0	1.2							
CG9616	unknown	7.0	32.0	5.3	0.8	1.1	0.9	0.3								G	
CG942	structural molecule	6.1	14.9	4.6	1.1	1.1	1.1	0.3	1.1	1.5							
Syt7	synaptotagmin (synaptic vesicle)	4.9	2.3	3.7	0.9	0.6	0.7	1.2	1.2	1.2							
lap	phosphatidylinositol binding, clathrin binding	4.6	2.6	4.3	1.1	1.1	0.8	1.1	-1.0	-1.4							
CG12001	unknown	4.3	2.3	2.5	1.1	1.1	0.9	1.3	1.2	1.2							
Ras	RAS small monomeric GTPase	3.7	3.2	2.3	1.1	1.1	1.0	1.2	1.0	1.2							
NFAT	RNA polymerase II transcription factor	3.5	5.3	6.1	1.3	0.9	0.9	1.3									
Cyp6a20	Cyp P450	3.0	3.0	4.3	1.1	0.9	0.9	1.1	1.0	-1.3							
corto	RNA polymerase II transcription factor	3.0	2.5	3.2	0.8	0.9	0.9	1.1									
CG1090	calcium, potassium:sodium antiporte	2.8	2.0	5.7	0.8	0.9	1.0	1.3									
CG18343	unknown	2.6	3.2	3.0	0.9	1.1	1.1	1.0									
CG8957	sodium:iodide symporter	2.1	2.0	7.0	0.6	1.4	1.3	1.0	-1.2	1.0							
w	ABC-transporter	2.1	2.1	3.0	1.1	0.9	1.0	1.1									
yps	transcription regulator	2.1	2.1	1.7	0.9	0.9	1.1	1.1									
Ubp64E	Ubiquitin-specific protease 64E	1.7	2.0	2.0	0.9	1.3	1.3	1.2									
CG14511	UDP-N-acetylglucosamine transporter	3.0	1.9	4.6	1.1	1.0	0.9	1.3									
CG12428	carntine O-octanoyltransferase	2.5	1.9	2.6	1.0	1.0	1.0	1.1	1.4	-1.3							
bst	unknown	2.0	1.9	2.8	0.8	1.1	1.0	1.0									
CG31163	unknown	2.5	1.4	4.0	0.9	0.8	0.8	1.6									
Pp1a-96A	Protein phosphatase 1alpha	1.7	1.6	3.5	0.8	0.9	1.0	1.1									
CG8451	sodium-dependent multivitamin transporte	1.9	1.7	3.2	0.9	0.9	1.1	1.1	-1.2	-1.1							
CG14478	unknown	1.9	1.7	3.0	0.8	1.0	1.2	1.1									
CG12140	electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase	1.9	1.9	2.3	0.8	1.2	1.2	1.2	1.4	-1.2							
Elongin-B	transcription cofactor	1.9	1.7	2.3	0.9	0.8	1.1	1.1									
scarface	unknown	2.5	1.4	2.3	1.1	0.9	1.1	1.7									
Ndae1	sodium:bicarbonate symporter	1.7	1.4	2.1	0.9	0.8	0.9	1.3									
CG17735	ligand-dependent nuclear receptor interactor, ubiquitin-protein ligase	1.7	1.4	2.1	1.0	0.9	1.0	1.3									
Su4	receptor signaling protein	1.6	1.4	2.1	0.8	1.0	1.0	1.1								G	
CG4612	poly(A) binding	2.1	1.5	1.9	0.9	0.7	0.9	1.3									
CG7470	glutamate-5-semialdehyde dehydrogenase, glutamate 5-kinase	1.7	1.9	1.7	0.8	0.9	1.0	0.9	1.2	-1.2							
CG6424	unknown	1.9	1.6	1.9	0.9	0.9	1.1	1.1	1.2	1.3							
CG5783	unknown	1.7	1.5	1.7	0.8	0.8	0.9	1.2									
cora	structural constituent of cytoskeleton	1.9	1.7	1.6	1.1	0.9	1.1	1.1	-1.0	1.2							
Gs2	Glutamine synthetase 2	1.6	1.7	1.5	1.0	0.8	0.9	0.8									
Ugt35b	UDP-glycosyltransferase 35b	36.8	24.3	34.3	0.9	1.1	0.8	1.1	-2.6	-1.7							
Bc	monophenol monooxygenase	1.5	1.4	1.6	0.9	1.1	0.9	0.9	-1.3	-3.3							
CG8439	isocitrate dehydrogenase (NAD+)	2.5	3.5	3.2	1.0	0.9	0.9	0.7	1.8	-3.1							
CG2330	structural molecule (extracellular matrix)	2.0	2.1	3.5	1.4	1.1	1.1	1.0	2.0	1.9							
Cyp6a2	Cyp P450	26.0	29.9	52.0	0.9	0.7	0.9	1.2	1.6	1.4							
CG9391	diphosphoinositol-polyposphate diphosphatase	2.1	1.4	2.0	0.9	1.0	1.1	1.4									
Syt7	synaptotagmin (synaptic vesicle)	5.3	2.3	9.2	0.9	0.7	0.9	1.9	1.1	1.2							
CG12090	unknown	19.7	9.2	13.0	0.3	0.6	1.2	1.4									
CG14762	(cell adhesion, transmission of nerve impuls)	4.9	3.7	4.9	0.8	0.7	1.3	2.1								HG	
SP2523	unknown	4.3	1.9	4.9	1.2	1.1	1.1	2.6									
CG4747	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase, phosphogluconate dehydrogenase	1.7	1.7	4.3	0.7	1.1	1.1	1.5									
Lsd-2	(lipid storage)	2.1	1.5	4.0	0.9	1.0	1.4	2.0									
CpsA1	antibacterial humoral response	2.0	5.3	3.2	0.8	1.6	9.8	3.7	1.3	2.2						HG	
rk6	receptor signaling protein serine/threonine kinase	3.7	1.6	6.1	1.0	0.8	1.5	3.5			2.27	2.39	1.39	1.70			
CG14935	alpha-glucosidase	2.1	2.8	3.7	1.0	1.0	2.3	1.7	4.1	2.5	2.45	1.86	1.61	1.31			
CG11899	phosphoserine transaminase	4.0															

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	wf02	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)		P15	P8	H2O2	T	bak
CG5966	triacylglycerol lipase	2.0	1.9	7.5	1.5	2.8	3.0	2.8	1.9	1.2		4.28	1.74	1.26	1.37	
CG32837	transmembrane receptor protein serine/threonine kinase	2.3	2.3	4.9	0.8	1.1	1.6	1.6	2.0	1.4		1.83	2.84	1.16	0.95	
CG5195	DNA-directed DNA polymerase, exonuclease	3.0	6.5	6.1	1.0	1.6	1.7	1.1	1.7	1.2		1.58	1.61	1.20	1.02	
CG5508	glycerol-3-phosphate O-acyltransferase	1.7	2.1	3.0	1.0	1.2	1.5	1.3	1.3	1.4		1.76	1.83	1.82	1.00	
CG13697	unknown	2.1	1.7	3.0	0.4	4.3	1.0	1.3	1.3	1.1		19.71	7.59	2.41	4.36	
CG9674	glutamate synthase (NADPH+)	1.4	1.5	2.0	1.1	1.1	1.0	0.9	1.4	1.2		2.10	1.94	1.23	1.07	
CG15771	unknown	1.7	1.5	1.7	0.9	1.2	1.2	1.3				1.83	1.64	1.00	1.42	
CG8801	GTPase	2.1	2.3	1.9	1.0	1.0	1.0	1.0				1.51	1.43	1.16	0.93	
Rdh	unknown	3.5	2.8	4.6	0.8	0.9	0.8	1.1				1.78	1.22	1.50	1.06	
CG14715	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, chaperone	4.3	5.7	4.6	0.9	1.0	1.0	0.9				1.71	0.98	0.99	0.82	
Map205	Microtubule-associated protein 204	26.0	34.3	34.3	0.9	1.3	0.8	0.4	1.1	1.4		0.85	0.66	0.77	0.95	
CG14872	unknown	3.2	2.8	2.5	0.9	1.0	0.9	1.1	1.1	1.5		0.86	1.12	0.88	0.59	
CG17224	uridine phosphorylase	2.5	2.8	1.7	1.0	1.0	1.1	1.0	-1.4	1.6		0.63	0.74	0.90	0.73	
LysB	lysozyme	1.1	1.7	3.0	1.0	0.7	2.1	1.2								
CG32548	5'-nucleotidase	3.2	4.3	6.1	0.3	0.8	3.2	1.1								
LysE	lysozyme	0.8	1.9	2.5	0.9	0.8	2.5	1.1								
pk1	inositol pentakisphosphate 2-kinase	1.5	2.1	3.0	0.9	0.9	1.5	1.3	1.1	1.8						
Gs1	glutamate-ammonia ligase	1.1	1.5	1.9	0.9	0.9	1.6	1.3	2.0	1.5		2.31	2.21	1.57	0.92	
Cyp6a8	Cyp P450	1.3	1.6	6.1	0.9	0.7	1.7	1.6	2.2	2.0						
cnc	transcriptional activator	2.0	1.5	2.0	0.9	1.0	1.2	1.5								
Mob1	unknown	1.3	1.6	1.9	0.8	1.1	1.2	1.0				1.16	1.54	1.15	1.17	
RhoGAP188	small GTPase regulatory/interacting protein	1.3	2.0	2.1	0.9	1.1	1.3	0.7	1.1	1.4		1.68	1.62	1.21	1.04	
Pfx	6-phosphofructo-2-kinase	1.3	1.7	1.6	1.1	0.8	1.2	0.9				1.26	1.72	1.41	0.87	
Rm62	RNA binding (RNAi)	1.3	1.6	1.6	0.9	1.1	1.1	1.0	1.6	1.3		1.40	1.53	1.05	1.02	
CG2004	unknown	1.3	1.7	1.5	1.0	0.7	1.2	0.9	2.1	1.2		0.98	1.37	1.11	3.01	
CG32103	carrier activity	1.4	1.4	2.1	0.9	0.9	1.1	1.1	1.6	1.3						
lys	RNA binding	1.2	1.6	2.5	0.9	0.9	1.3	0.9				0.54	0.81	0.94	0.91	
Dp1	single-stranded DNA binding	1.4	1.4	2.5	1.1	1.2	1.2	1.3								
nocturnin	nucleic acid binding	1.1	1.6	2.3	0.9	1.1	1.2	0.8	1.4	-1.5						
CG5505	ubiquitin-specific protease	1.2	1.5	2.1	1.0	1.0	1.1	1.1								
llp6	unknown	1.3	1.4	2.6	1.0	0.9	1.2	1.1	1.2	1.4						
CG2641	unknown	1.6	1.7	1.9	1.1	1.4	1.2	1.1								
CG1998	C-4 methyl sterol oxidase	1.0	1.4	1.7	0.9	0.8	1.1	0.9								
CG7060	(cell adhesion)	9.8	1.7	18.4	1.0	0.8	1.1	9.2								
Hls3.3B	DNA binding	9.2	1.1	4.3	0.9	0.8	0.9	6.5								
CG9896	unknown	4.6	1.6	5.7	0.9	0.6	0.9	2.1	-1.3	-1.2						
fabd	hematopoietin/interferon-class (D200-domain) cytokine receptor, type	4.3	1.3	4.6	1.1	1.0	0.9	3.0								
ckto	receptor signaling protein serine/threonine kinase, casein kinase	4.0	1.2	3.0	1.2	0.9	0.8	2.1								
CG3095	(response to ecdysone)	3.5	1.3	5.3	0.8	1.1	1.1	2.8								
Pde8	cAMP-specific phosphodiesterase	3.5	0.9	3.7	1.1	1.2	0.9	2.1								
Nfi	transcription factor	2.8	0.8	10.6	0.9	0.8	0.6	3.5								
CG14767	nucleobase transporter	2.8	1.0	5.3	0.9	0.8	0.8	2.5								
CG16752	G-protein coupled receptor	2.8	0.7	4.3	0.9	1.1	0.7	2.3								
CG33205	unknown	2.8	0.8	2.5	0.8	0.7	0.8	2.5								
dpr9	unknown	2.5	0.9	5.3	0.7	0.8	1.0	2.8								
S	(protein-Golgi targeting)	2.5	0.9	4.0	1.1	1.2	1.3	3.7	1.1	1.2						
Hrb27C	mRNA binding	2.5	1.1	2.8	1.0	1.1	0.8	2.0								
CG1316	RNA binding	2.5	1.3	2.5	0.9	0.9	1.1	2.1								
CG16953	unknown	2.1	1.1	3.7	0.9	0.8	1.2	2.0								
CG8424	carboxylesterase	2.1	0.6	2.8	1.7	1.9	1.0	3.0	-1.1	-1.4						
CG1513	oxysterol binding	2.0	1.2	3.2	1.0	0.9	1.1	2.0								
CG12582	beta-mannosidase	2.0	0.8	3.0	0.7	1.1	1.1	2.3								
ll2ks379	unknown	2.8	1.3	3.5	0.8	0.8	0.8	1.5								
CG1607	amino acid transporter	2.5	1.3	4.0	0.9	0.9	0.9	1.6								G
Abp	actin binding	2.3	1.4	4.0	0.6	0.9	0.9	1.5								
slmb	ubiquitin-protein ligase	2.3	0.9	2.1	1.0	1.0	0.8	1.6								
spir	actin binding	2.1	1.3	3.7	0.9	0.8	0.9	1.6								
trc	receptor signaling protein serine/threonine kinase	2.1	1.4	2.5	0.9	0.8	1.1	1.6								
CG4966	unknown	2.1	1.3	2.3	0.9	1.1	1.0	1.5	-1.1	1.1						
CG3711	transcription factor	2.1	1.1	2.0	0.9	0.7	0.9	1.7								
CG1490	ubiquitin-specific protease	2.1	1.0	2.0	0.9	1.0	0.8	1.4	-1.0	-1.4						
CycT	cyclin-dependent protein kinase regulator	2.0	1.0	2.3	0.8	1.4	0.9	1.7								
CG1906	protein serine/threonine phosphatase	3.0	1.7	2.6	1.0	1.4	0.9	1.4								
CG4335	gamma-butyrobetaine dioxygenase	1.9	1.3	2.3	0.7	1.0	1.1	1.4	1.3	-1.1						
CG15197	unknown	1.9	1.1	3.5	1.1	1.2	0.8	1.4								
Crqg	guanylyl-nucleotide exchange factor	1.9	0.7	2.1	0.9	1.3	0.7	1.7								
Unc-76	structural molecule (microtubule)	1.7	1.4	3.2	1.0	0.9	1.2	1.9								
ruf	microtubule binding	1.7	1.0	3.2	0.8	0.8	0.9	1.4	1.0	1.4						
ap	specific RNA polymerase II transcription factor	1.7	1.2	3.0	1.0	0.9	1.0	1.4	-1.0	1.2						
VhaSFD	hydrogen-exporting ATPase	1.7	1.1	2.8	0.9	0.9	1.0	1.5								
tkv	type I transforming growth factor beta receptor	1.7	1.1	2.6	0.9	1.1	0.9	1.6								
CG14853	unknown	1.6	1.0	2.3	1.1	0.9	1.0	1.5								
CG12004	unknown	1.5	0.9	3.2	1.0	1.0	0.9	1.7								
CG3194	unknown	1.5	1.1	2.6	1.0	1.2	1.1	1.5								
ser-1	protein serine/threonine kinase, tau-protein kinase	1.5	1.1	2.0	0.9	0.9	0.9	1.4	1.0	1.3						
CG11883	5'-nucleotidase	1.4	0.8	3.2	0.9	0.9	0.8	1.7								
CG9028	unknown	1.4	0.9	2.6	0.9	1.3	1.2	1.6	1.1	1.4						
Act5C	actin	1.7	1.1	1.7	1.1	1.0	1.1	1.6								
lwd	1-phosphatidylinositol 4-kinase	1.5	1.1	1.9	0.9	0.9	1.1	1.5								
Os-E	pheromone binding	3.0	1.1	1.7	0.4	0.8	1.3	3.7								
CG17090	receptor signaling protein serine/threonine kinase	4.3	1.3	4.6	0.8	0.9	0.9	2.6	1.2	-1.6						
Mdh	malate dehydrogenase (oxaloacetate-decarboxylating) (NADP+)	1.7	1.2	3.2	0.9	0.9	0.9	1.5	-1.7	1.1						
Vha68-2	hydrogen-exporting ATPase	1.6	1.1	1.6	1.0	1.0	1.2	1.4	-1.6	-1.1						
CAH2	carbonate dehydratase	2.3	1.2	2.3	0.9	0.9	1.5	2.8	-2.3	1.1						
CG4322	melatonin receptor	1.6	1.3	2.8	0.8	1.0	1.6	2.5	-1.1	1.4						
sb	actin binding	2.0	1.0	1.7	1.1	0.9	1.4	2.5	-1.0	1.8						
GstD2	Glutathion S-Transferase	1.7	1.3	7.0	1.7	1.2	1.2	1.9	8.7	1.5		17.83	12.93	6.53	8.30	
CG9034	unknown	1.9	1.0	3.2	1.3	1.4	0.8	1.5				2.00	1.31	1.91	1.96	
bchs	(lysosomal transport)	1.6	0.9	1.9	0.8	1.0	1.0	1.9	1.0	1.1		1.55	1.42	1.41	1.19	
Mvi	cation transporter	3.0	1.0	3.5	0.9	1.2	1.1	3.0	1.1	1.2		1.29	1.54	0.86	1.15	
CG32333	unknown	13.9	0.7	13.0	0.5	0.8	0.6	14.9								
CG16885	unknown	2.1	1.2	2.3	0.8	0.9	0.5	0.9								
CG5594	potassium/chloride symporter	2.3	0.9	6.1	0.9	0.7	0.6	1.4								
hnpA	phosphoinositide phospholipase C	2.0	1.1	1.7	1.0	0.9	0.7	0.9								
CG13356	unknown	2.0	1.1	1.6	0.9	0.8	0.6	1.1	1.1	1.6						
Syn	Synapsin (Synaptic vesicle)	1.6	0.7	2.1	0.8	0.9	0.6	1.4								
CG11458	unknown	1.6	0.9	3.0	1.4	1.1	0.3	0.7								G
Ccp84Ag	structural constituent of larval cuticle	3.2	2.5	3.5	0.5	0.3	0.2	0.3								
CG1942	unknown	6.5	5.7	16.0	1.2	0.3	0.5	0.7								

Tabelle A2.3

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w/O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CG6175	unknown	2.1	1.1	3.7	2.0	0.4	0.9	2.6	1.2	-1.1							
CG33181	cation transporter	4.6	1.7	2.6	1.1	0.9	0.9	2.0									
Ranbp16	nuclear export signal receptor, RAN protein binding	2.8	0.9	3.7	1.1	0.7	0.5	1.9									
Itz-f1	transcription cofactor	2.8	1.2	2.5	0.7	0.9	0.7	1.5									
synaptogyrin	synaptogyrin (synaptic vesicle)	2.3	1.5	4.6	0.8	0.7	0.8	1.4									
Tdp1	tyrosyl-DNA phosphodiesterase	2.3	1.5	3.0	1.1	1.1	1.0	1.7							HG		
CG14274	unknown	2.3	1.1	3.0	1.1	1.1	1.0	1.7									
mlt	kinesin-associated mitochondrial adaptor protein	2.3	1.1	2.8	0.8	1.0	0.9	1.6									
CG9125	unknown	2.3	1.2	2.6	0.8	0.9	0.9	1.7									
unc-104	microtubule motor activity	2.1	1.2	4.0	0.9	0.8	0.9	1.3									
Hsc70-3	chaperone, heat shock protein	2.1	1.4	3.7	0.9	1.2	0.9	1.3									
CG11848	unknown	2.1	1.1	3.5	0.9	1.0	0.8	1.5	-1.1	-1.1							
CG10165	unknown	2.1	1.1	2.5	1.1	1.2	0.9	1.5									
Sur-3	transmembrane receptor protein serine/threonine kinase	2.0	1.0	3.7	0.8	0.7	0.9	1.9									
CG1718	ATP-binding cassette (ABC) transporter complex	2.0	1.3	3.5	1.1	1.3	1.1	1.7	-1.2	1.0							
Proct	neuropeptidhormon	2.0	1.5	2.5	1.1	1.0	0.8	0.9									
Nrt	(axonogenesis, neurogenesis)	2.0	1.2	2.5	0.9	1.1	0.8	1.3	1.3	1.0							
CG5065	unknown	2.0	1.1	2.0	0.8	0.8	0.9	1.3									
CG1748	Rho GTPase activator	2.3	1.3	1.9	0.7	1.1	0.8	1.2									
CG7891	ARF small monomeric GTPase	2.1	1.3	1.9	1.2	0.8	0.9	1.4	1.3	1.4							
Pka-R2	cAMP-dependent protein kinase	2.0	1.1	1.9	0.8	0.9	1.1	2.3	-1.1	-1.3							
CG10077	RNA helicase	2.0	1.2	1.7	0.9	0.8	0.8	1.1	-1.0	-1.3							
CG14186	unknown	1.9	1.0	2.8	1.1	1.1	0.7	1.2									
CG18314	amine receptor	1.9	1.1	3.5	0.9	0.8	0.8	1.1									
Tsp97E	receptor	1.9	1.1	3.2	0.8	0.8	1.0	1.4									
Rab28	RAB small monomeric GTPase	1.9	1.4	3.0	0.9	0.8	0.9	0.9									
HERC2	ubiquitin-protein ligase	1.9	1.4	3.0	1.1	1.1	0.9	1.1									
CG14394	unknown	1.9	1.7	2.8	1.2	1.4	1.2	1.3									
CG6112	glycine-gated chloride channel	1.9	1.3	2.6	0.9	1.1	1.0	1.3									
CG13715	unknown	1.9	1.4	2.5	0.7	0.8	0.9	1.2									
Rbp1-like	pre-mRNA splicing factor	1.9	1.1	2.3	1.1	0.6	0.9	1.5									
disco	transcription factor	1.9	1.1	2.1	1.0	1.1	1.0	1.7									
CG30116	apoptotic protease activator	1.7	1.0	2.6	1.2	1.1	0.8	1.3									
CG8605	unknown	1.7	1.1	2.0	1.0	1.2	0.7	1.0									
az2	transcription regulator	1.7	1.2	2.0	1.9	1.9	1.0	1.1									
sl	specific RNA polymerase II transcription factor	1.6	1.0	2.8	0.9	1.1	0.9	1.5									
CG32677	beta-amyloid	1.6	1.1	2.5	1.2	0.7	0.8	1.1									
CG15211	unknown	1.6	1.2	2.5	0.9	1.2	0.9	1.2									
CG12797	unknown	1.6	1.2	2.1	0.9	1.1	1.0	1.0									
CG14619	ubiquitin-specific protease	1.6	1.1	2.0	0.9	0.9	0.8	1.2									
sgd	mRNA 3'-UTR binding	1.5	1.0	2.8	1.0	0.9	0.8	1.1	1.0	-1.3							
CG9339	unknown	1.5	0.9	2.6	0.8	0.8	0.8	1.3	-1.1	1.2							
eIF2	translation initiation factor	1.5	1.1	2.3	1.1	1.1	1.0	1.3									
CG9461	ubiquitin-protein ligase	1.5	1.4	2.3	0.8	0.8	1.3	1.6									
CG5853	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.5	1.2	2.1	0.8	1.2	0.9	1.2	1.4	-1.0							
bc10	unknown	1.5	1.3	2.1	1.1	0.9	1.0	1.1									
Nedd4	ubiquitin-protein ligase	1.5	1.0	2.0	0.9	0.9	0.8	1.3									
Taf110	general RNA polymerase II transcription factor	1.4	1.1	2.8	1.1	1.1	0.9	1.1	1.0	1.1							
CG4098	unknown	1.4	1.3	2.5	0.9	0.8	0.9	1.1									
CG12950	(cell-cell adhesion)	1.4	0.9	2.5	1.1	1.1	0.9	1.3									
CG1636	unknown	1.4	1.1	2.3	0.8	0.9	1.0	1.2									
unc-119	receptor	1.7	1.0	1.5	1.0	0.8	0.6	1.1									
Ihd1	pyrimidine-specific mismatch base pair DNA N-glycosylase	1.7	1.3	1.4	0.9	0.9	1.0	1.2									
Su(z)2	transcription regulator, ubiquitin-protein ligase	1.5	1.2	1.9	1.2	1.4	0.8	1.1									
CG7337	unknown	1.4	1.1	1.9	1.0	0.9	0.9	1.2									
Vha55	hydrogen-exporting ATPase	1.4	1.1	1.5	1.0	0.8	1.1	1.2									
eri	ubiquitin conjugating enzyme	1.4	1.1	1.5	0.9	0.8	0.9	1.2									
CG7359	SNAP receptor	1.6	1.2	2.5	1.0	1.1	1.0	1.3			1.28	1.28	1.09	1.57			
CG32486	ubiquitin-protein ligase	1.4	1.4	2.3	0.8	0.7	0.8	0.9			1.42	1.56	1.13	1.36			
CG31619	procollagen N-endopeptidase	1.6	1.4	2.3	1.5	1.5	1.0	1.1			1.23	1.53	1.25	1.13			
CG8909	LDL-rezeptor	1.5	1.0	1.9	1.1	1.0	0.8	1.2			1.29	0.18	0.74	1.10			
CG8129	threonine ammonia-lyase activity	1.6	1.2	1.6	1.0	0.8	1.1	1.3	1.1	-1.7	0.48	0.38	0.67	1.09			
Ac13E	adenylate cyclase	1.5	1.3	1.9	0.9	0.9	0.9	1.1	-1.2	-1.0	0.80	0.53	1.01	0.96			
CG8934	sodium/iodide symporter	1.9	1.1	4.0	1.1	1.0	0.9	1.5	-1.9	-1.4							
CG17839	unknown	1.6	1.6	1.5	1.0	0.8	1.3	1.5	-1.7	-1.4							
Dro	antibacterial humoral response	1.3	8.0	1.1	1.0	1.7	13.0	1.9	1.3	21.9					HG		
CG13335	unknown	0.9	1.6	0.8	1.1	1.1	3.0	1.6	1.7	4.9					G		
Lsp1c	nutrient reservoir, oxygen transporter	0.9	1.5	0.7	0.8	1.6	7.5	5.7	-1.1	2.0							
CG7953	unknown	1.1	2.8	1.4	0.8	0.8	8.6	2.6	-2.1	-2.5	0.38	0.54	0.87	1.09			
CG3868	unknown	0.3	9.2	1.0	1.1	1.0	9.2	0.3	-2.4	-1.3	0.49	0.57	0.55	4.99			
MtnC	metal ion binding	0.5	17.1	1.0	1.7	1.0	7.0	0.3	-1.5	1.4	0.78	0.63	0.77	0.35	G		
Spn3	serine-type endopeptidase inhibitor	1.6	13.9	2.3	0.9	0.7	6.1	0.9	-2.6	-1.3	0.50	0.58	0.79	1.03			
Jon25Bi	chymotrypsin, trypsin	0.4	6.1	0.5	1.1	1.1	13.0	0.9	-2.8	-1.2	0.32	0.51	0.61	0.28	G		
Acp62F	serine-type endopeptidase inhibitor	1.6	1.9	0.5	0.8	0.3	2.0	1.7	-1.9	-1.8	0.34	0.47	0.66	0.91			
CG7542	chymotrypsin	1.2	1.7	2.3	1.0	0.7	1.9	1.4	-1.8	-3.5	0.30	0.42	0.91	0.17			
CG8869	serine-type peptidase	1.2	2.6	2.1	0.8	1.0	4.3	2.1	-2.3	-1.5	0.49	0.53	0.73	0.32	G		
CG5804	acyl-CoA binding; diazepam binding; carrier activity	0.5	5.7	2.1	0.8	0.5	9.8	0.8	-8.0	-8.2	0.49	0.60	0.75	0.58			
Mst87F	iron ion binding, electron transporter	0.8	3.2	1.3	0.8	0.5	4.0	0.8	1.3	-1.8							
Mst84Dc	iron ion binding, electron transporter	0.7	9.2	0.7	0.9	0.2	14.9	0.5	1.2	-2.1							
CG11669	alpha-glucosidase	0.5	2.5	2.5	1.1	0.7	6.1	1.6	-1.3	-1.5	1.55	1.63	1.47	0.22			
CG14245	unknown	1.3	2.1	2.1	1.1	1.1	2.6	1.1	5.5	5.3	3.80	3.71	2.80	1.12			
CG3376	sphingomyelin phosphodiesterase	1.1	1.6	1.5	1.0	1.7	1.6	0.9	1.5	1.3	2.21	1.96	1.45	1.31			
CG8468	monocarboxylate porter	1.3	1.6	1.6	0.9	0.8	1.5	1.1			2.00	1.74	1.42	0.94			
Mdr50	xenobiotic-transporting ATPase	3.5	3.7	13.0	0.6	3.0	4.3	3.7			0.92	1.53	1.52	2.92			
Anp	defense response to Gram-positive bacteria	2.3	5.3	3.2	0.9	0.5	4.3	1.5	1.5	1.0							
CG32656	chitin binding	0.7	4.0	0.7	1.4	0.4	3.2	0.6	-1.3	1.5							
Acp26Ab	hormone	1.5	2.8	1.2	1.2	0.5	4.0	2.5	-1.3	1.							

Tabelle A2.3



diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	wfO2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	brak	
CG8889	hydrolase	0.9	1.5	0.7	1.3	0.6	0.9	0.5	-1.3	1.1						
CG18021	unknown	0.7	1.5	0.8	1.1	1.1	1.2	0.6	-1.2	-1.6						
CG4673	structural constituent of nuclear pore	1.0	1.5	0.6	1.0	1.0	1.0	0.7	1.2	-2.6						
Ca-P60A	calcium-transporting ATPase	0.9	1.5	0.9	1.0	0.8	0.5	0.3	-1.0	-2.2						
CG11358	unknown	1.3	2.0	1.5	0.9	0.7	1.5	0.9	1.1	-2.1						
CG2908	unknown	0.8	1.4	3.0	1.3	1.5	1.5	1.1	1.2	-1.7	1.86	1.22	1.43	1.23		
sgg	glycogen synthase kinase 3, receptor signaling protein serine/threonine	2.1	1.6	1.1	0.9	0.8	1.0	1.2			1.80	1.51	0.72	1.00		
CG8636	translation initiation factor activity,	1.2	1.4	0.9	1.0	0.6	1.1	1.0			1.33	1.62	1.07	1.03		
CG10562	unknown	1.4	1.4	1.1	1.0	1.0	0.9	0.9	-1.2	-1.0	1.05	1.15	1.13	3.10		
Chd3	ATP-dependent DNA helicase, chromatin binding	1.1	1.4	1.4	1.1	1.1	1.1	0.9	1.1	1.5						
Tsf1	iron ion transporter	1.0	1.4	0.9	1.0	1.0	1.3	0.9	-1.9	1.6	0.49	0.74	1.33	1.07		
CG13912	unknown	1.1	1.5	1.7	0.7	0.8	1.1	0.8	1.2	-1.1	0.53	0.59	0.64	0.91		
mb1	DNA binding, RNA binding	1.7	1.9	2.8	1.1	1.1	1.3	1.4								
Nak	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.6	1.5	2.5	1.2	1.0	0.9	1.1								
CG314yr14	glucosylceramidase	1.5	1.6	2.3	0.4	2.5	1.2	1.1								
Pax	structural constituent of cytoskeleton	1.4	1.6	2.1	1.1	1.2	1.0	0.8								
CG6299	(glycolipid transport)	1.7	1.4	1.9	1.1	1.3	1.0	1.2	1.1	1.1						
CG5188	methionyl aminopeptidase	1.5	1.5	1.7	0.4	0.2	0.7	0.5							G	
CG17271	calcium ion binding	1.3	1.4	1.7	1.4	1.9	1.4	1.2	-1.1	1.2						
CG6662	glutathione transferase	1.3	1.4	1.6	0.9	0.8	0.9	0.9								
CG3415	estradiol 17-beta-dehydrogenase	1.2	1.6	1.6	0.9	0.9	1.2	1.0								
Sply	sphinganine-1-phosphate aldolase	1.2	1.5	1.5	0.9	0.9	1.1	0.9								
Krt95D	(protein-Golgi targeting)	1.7	1.6	1.5	1.0	0.8	1.1	1.1								
lipod	unknown	5.3	3.7	1.5	1.3	1.3	1.1	1.3								
Ect4	transmembrane receptor	1.1	1.4	1.5	0.9	0.9	1.2	1.1								
CG4962	unknown	1.1	2.1	1.5	1.9	0.9	0.9	0.8								
CG15531	stearoyl-CoA 9-desaturase	0.9	1.9	1.4	0.9	0.7	2.1	0.9	-1.4	-1.3						
Pdf	neuropeptide hormone	1.3	1.5	1.3	1.1	0.7	1.0	0.9	1.0	1.2						
CG7297	polypeptide N-acetylglactosaminyltransferase	1.1	2.6	1.3	1.1	0.6	1.3	0.5								
CG14107	unknown	0.8	2.1	1.3	0.6	0.6	2.0	0.7								
CG10107	cysteine-type peptidase	1.6	1.5	1.3	1.2	1.2	1.0	1.1								
Bmcp	carrier activity	1.4	1.5	1.3	1.1	1.3	1.1	1.2								
synaptojanin	inositol-polypophosphate 5-phosphatase	1.1	1.6	1.2	0.9	1.1	1.0	0.6	-1.0	1.2						
Stm-Mick	myosin-light-chain kinase, calcium/calmodulin-dependent protein kinase	1.3	1.7	1.2	1.0	0.9	1.3	1.0								
Ext2	acetylglucosaminyltransferase, glucuronosyltransferase	1.1	1.6	1.2	1.1	0.9	1.1	0.6	1.1	-1.2						
CG8358	neprilysin	0.9	1.6	1.2	1.1	0.9	1.6	0.9	1.2	1.3					G	
CG10352	4-nitrophenylphosphatase	1.9	1.7	1.2	0.9	0.9	0.9	0.9								
CG9631	serine-type endopeptidase	1.1	1.4	1.1	1.0	0.6	1.3	0.9							G	
CG8360	cytidine deaminase	1.2	1.4	1.1	0.9	1.1	1.1	0.9	1.1	1.2						
CG5001	heat shock protein	1.1	1.7	1.1	0.8	1.1	1.1	0.7								
CG3624	(immunoglobolin Prot. Dom.)	1.2	1.4	1.1	0.7	0.7	0.8	0.8								
CG1887	scavenger receptor	1.2	1.5	1.1	0.8	1.0	1.1	0.9	-1.5	-1.1						
CG17244	unknown	1.2	1.5	1.1	0.9	0.7	1.2	1.0	1.1	1.3						
Hex-C	hexokinase	1.1	1.7	1.0	0.8	1.2	1.2	0.8	-1.3	1.1						
CG31305	tricarboxylate carrier	1.2	1.4	1.0	1.1	0.9	1.0	0.9	-1.2	-1.4						
CG1637	acid phosphatase	1.2	1.4	1.0	1.0	0.9	1.3	1.0								
P5cr	pyrroline-5-carboxylate reductase	1.2	1.5	0.9	1.1	1.3	1.1	0.9	-1.4	-1.0						
Fmo-1	dimethylaniline monooxygenase (N-oxide-forming)	1.2	1.5	0.9	0.3	1.0	1.1	0.8								
CG8446	ligase, lipoyltransferase	1.2	1.6	0.9	0.9	1.0	1.1	0.8								
CG30431	regulation of transcription from Pol II promoter	1.2	1.7	0.9	1.0	1.1	1.1	0.8	-1.3	-1.2						
CG9134	sugar binding	1.7	2.3	0.9	1.1	1.1	0.9	0.9	-1.2	-1.1						
CG5577	4-nitrophenylphosphatase	1.2	1.4	0.9	0.8	1.0	1.1	1.0								
br	specific RNA polymerase II transcription factor	1.6	1.4	0.8	1.3	0.8	0.6	0.6								
CG3091	tocopherol binding, carrier	1.1	1.6	0.8	0.9	0.8	1.1	0.6	-1.2	-1.1						
CG11858	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase	1.2	1.4	0.8	1.6	0.5	0.9	0.8								

**Tabelle A2.3: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nur in der *sniffer*-Mutante erhöht ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	s25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak		
Syx8	t-SNARE	0.7	0.8	0.6	1.1	0.3	0.9	0.8									
Rpn7	proteasome regulatory particle	0.7	0.8	0.6	1.1	0.8	1.0	0.9									
Rbp1	pre-mRNA splicing factor	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9	0.9	0.9									
mRps31	structural constituent of ribosome	0.7	0.8	0.9	0.9	1.1	0.9	0.9									
DebB	pre-mRNA splicing factor	0.7	0.8	1.0	1.2	1.5	0.9	0.9									
CG18659	serine carboxypeptidase	0.7	0.8	0.9	1.2	1.3	1.1	0.9									
Taf12	general RNA polymerase II transcription factor	0.7	0.9	0.8	1.1	0.8	0.9	0.8									
CG9796	unknown	0.7	0.9	0.8	1.1	1.0	1.1	0.9									
CG11877	unknown	0.7	0.9	0.9	1.0	1.2	1.1	0.9									
CG6961	RNA binding	0.7	0.8	1.1	1.2	1.2	0.9	0.8	1.1	-1.2							
CG5630	unknown	0.7	0.8	0.9	0.9	1.1	1.1	0.9	1.4	1.1							
CG3825	unknown	0.7	0.8	0.9	1.2	0.9	0.9	0.9	1.2	-1.1							
CG30392	unknown	0.7	0.8	0.7	1.1	0.7	0.9	0.9	1.2	-1.1							
CG30291	(regulation of cyclin dependent protein kinase)	0.7	0.8	0.7	1.0	1.2	0.9	0.9	-1.2	1.0							
CG2852	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	1.0	0.9	-1.1	-1.3							
CG13663	unknown	0.7	0.8	0.5	1.0	0.9	0.9	0.8									
rit	receptor binding	0.7	0.8	0.3	0.4	1.1	1.0	0.9	-1.3	1.3							
PH4aEFB	procollagen-proline 4-dioxygenase	0.7	0.8	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9									
Obp19b	odorant binding	0.7	0.8	0.6	1.2	1.2	0.8	0.9	1.3	-1.3							
Gint	unknown	0.7	0.8	0.7	1.2	1.2	1.1	1.0									
didum	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.8	0.6	1.4	1.4	0.9	0.9									
CG7023	ubiquitin-specific protease	0.7	0.8	0.6	1.1	1.0	1.2	0.9									
CG10932	acetyl-CoA C-acetyltransferase	0.7	0.8	1.0	1.0	1.1	1.1	1.1									
Arcp3A	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.8	0.9	1.3	0.9	1.0	0.9	1.3	1.2							
Arc-p20	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.8	0.4	1.1	0.9	0.9	0.9									
usnp	soluble NSF attachment protein, t-SNARE activity	0.7	0.8	0.9	0.8	0.9	1.1	0.8									
Trn-SR	transporter	0.7	0.9	0.9	1.3	2.1	1.3	0.9	-1.0	1.1							
Su(P)	unknown	0.7	0.9	1.1	1.1	0.9	1.0	0.8									
Rpt3	endopeptidase	0.7	1.1	0.8	1.1	1.1	1.2	0.9	-1.1	1.3							
Csl4	3'-5'-exoribonuclease	0.7	0.6	0.8	1.1	1.9	1.0	1.1									
CG9312	unknown	0.7	0.8	0.8	1.0	0.9	1.3	1.1	1.0	1.4							
CG8603	(cation transport)	0.7	0.8	0.6	1.2	1.0	0.9	1.1									
CG8449	unknown	0.7	0.8	0.7	1.3	0.6	0.9	0.9	1.1	1.4							
CG8368	exoribonuclease	0.7	0.9	0.5	0.9	1.1	1.1	0.9	1.1	-1.3							
CG8301	transcription regulator	0.7	0.9	0.8	1.1	0.9	1.3	0.8									
CG7523	unknown	0.7	0.9	1.0	1.2	1.2	1.3	1.0	1.1	1.5							
CG3131	superoxide-generating NADPH oxidase, peroxidase	0.7	0.9	1.1	1.2	1.4	1.1	0.9									
CG31156	chromatin binding	0.7	0.4	0.9	1.5	1.1	0.3	0.8									
CG30004	unknown	0.7	0.9	1.2	0.8	0.8	0.8	0.7	1.2	-1.1							
CG1427	unknown	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	0.9									
CG12114	unknown	0.7	1.1	0.7	0.8	0.9	1.3	0.8									
CG10311	unknown	0.7	0.9	0.9	1.0	0.8	1.1	0.9	-1.1	1.1							
Arc32	RNA polymerase II transcription mediator	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9	1.0	0.9									
CG7115	protein serine/threonine phosphatase	0.6	0.8	0.8	1.1	1.1	1.0	0.8	1.1	-1.2							
Sodh-2	L-iditol 2-dehydrogenase	0.6	0.8	0.6	1.3	1.5	1.1	0.8									
ed	(negative regulation of egf receptor signaling pathway)	0.6	0.7	0.7	0.9	1.1	1.0	0.9									
CSN3	(signalosome complex)	0.6	1.0	1.1	1.1	1.2	1.1	0.9									
CG9740	unknown	0.6	0.8	0.8	0.9	0.7	1.1	0.8	1.0	-1.2							
CG6479	unknown	0.6	0.8	0.8	1.1	1.1	1.3	0.7	1.0	-1.3							
CG4089	unknown	0.6	0.7	0.3	1.2	1.2	1.1	0.8									
CG3654	transcription regulator	0.6	0.9	1.0	1.7	1.1	1.1	0.8									
CG14969	unknown	0.6	0.9	0.8	1.1	1.5	1.1	0.9	1.0	1.2							
CG13994	unknown	0.6	1.0	0.7	1.3	0.1	1.3	0.9	-1.1	-1.2							
CG11900	unknown	0.6	0.9	0.8	3.2	9.2	1.0	0.9									
CG11454	RNA binding	0.6	0.8	0.7	1.1	1.0	1.1	1.1									
CG10973	unknown	0.6	0.7	1.1	2.5	2.5	1.1	0.8									
Ark5	cyclin-dependent protein kinase, receptor signaling prot. ser/thr kinase	0.6	0.8	0.8	1.3	1.4	0.9	0.8	1.2	1.2							
CG3153	receptor binding	0.6	0.8	0.8	1.2	0.9	1.1	1.0									
CG18228	unknown	0.6	0.8	0.8	0.9	0.7	1.1	1.0	1.1	1.4							
CG1941	unknown	0.6	0.8	0.8	0.9	1.1	1.0	0.9	-1.1	-1.2							
CG1776	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.6	0.9	0.8	0.8	0.8	1.1	0.7									
CG15105	transcription regulator	0.6	1.0	0.6	0.9	1.1	1.3	0.8	1.2	1.3							
CG11964	unknown	0.6	0.7	0.6	0.9	1.4	1.3	1.2	1.2	1.1							
cni	receptor binding	0.6	0.8	0.6	1.2	0.8	1.1	0.9	1.3	1.1							
Ugt86De	glucuronosyltransferase	0.5	0.6	0.2	1.2	1.4	0.9	0.7									
CG7408	N-acetylgalactosamine-4-sulfatase	0.5	0.6	0.8	1.7	1.3	0.9	1.1									
CG6310	unknown	0.5	0.7	0.4	1.3	0.9	1.4	0.9	-1.1	1.0							
Bka	transcriptional activator	0.5	0.7	0.9	0.9	1.3	1.2	0.9									
gl	transcription factor	0.5	0.8	0.9	1.7	1.0	0.8	0.8									
Act42A	structural constituent of cytoskeleton	0.5	0.8	0.8	1.2	1.1	1.3	1.0									
Vps28	unknown	0.5	0.7	0.5	1.1	0.7	1.0	0.8	1.3	1.2							
Ik2	IkappaB kinase	0.5	0.9	0.7	1.5	1.2	1.2	0.8									
CG5608	unknown	0.5	0.9	0.8	1.7	1.9	1.6	0.9									
CheB42b	unknown	0.5	0.6	0.4	0.9	1.3	1.4	1.0									
CG17922	intracellular cyclic nucleotide activated cation channel, receptor	0.5	0.9	0.2	0.6	0.8	1.3	0.7									
CG14885	adenylate cyclase, guanylate cyclase	0.4	0.8	0.8	1.1	1.6	1.3	0.8									
CG7255	cationic amino acid transporter	0.4	0.4	0.7	0.9	1.0	1.3	0.9									
CG4103	unknown	0.2	0.6	1.4	0.9	0.9	3.7	1.2									
CG13280	unknown	0.5	2.5	0.8	1.5	2.1	0.6	0.1	1.1	-1.3							
CG9207	general RNA polymerase II transcription factor	0.7	0.8	0.8	1.4	0.9	1.0	0.6									
CG11753	unknown	0.5	0.8	0.8	1.1	1.0	1.1	0.7									
CG1208	glucose transporter	0.4	0.8	1.2	1.1	0.9	1.4	1.0	-1.2	1.2	1.65	1.42	1.60	0.77			
Rpn9	proteasome regulatory particle	0.7	0.8	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	-1.1	1.1	1.60	1.43	1.03	1.01			
Rpt1	proteasome regulatory particle	0.7	0.9	0.7	1.1	1.0	1.1	0.9			1.84	1.42	1.13	1.19			
Cyp6d5	Cyp P450	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9	1.1	0.9	1.3	-1.4	1.70	1.84	1.28	1.18			
CG11242	chaperone, structural constituent of cytoskeleton	0.6	0.8	0.8	1.1	1.1	0.9	0.7	1.3	1.1	1.80	1.72	1.15	1.05			
CG10103	pancreatic ribonuclease	0.7	0.8	0.8	1.4	1.2	1.1	0.9	1.5	1.7	1.88	1.60	0.96	1.26			
IM10	(antibacterial humoral response)	0.5	0.7	0.7	0.9	0.7	1.3	0.9	2.6	3.2	0.90	1.03	1.78	1.18	G		
CG3604	serine-type endopeptidase inhibitor	0.6	0.6	0.1	1.4	1.5	1.2	1.3	-1.1	1.5	1.86	1.19	1.28	0.83	+G		
CG7417	transcription factor	0.6	0.9	0.9	1.3	1.1	1.1	0.8	1.4	1.5	2.26	2.11	1.39	1.08			
Inos	inositol-3-phosphate synthase	0.7	0.8	0.8	1.0	0.9	1.1	0.9	1.1	1.6							
CG11009	unknown	0.7	0.8	0.8	1.2	0.9	1.1	0.9	1.1	1.5							
CG15083	unknown	0.6	0.8	0.6	0.9	0.8	1.1	0.9	1.3	1.6							
CG18186	unknown	0.4	0.7	0.1	0.5	1.4	1.5	1.4	-1.1	1.3							
CG9989	unknown	0.3	0.8	0.7</													

Tabelle A2.4



diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(02)	(Age)		P15	P8	H202	T	bak	
CG18536	unknown	0,6	0,9	0,1	2,6	13,0	1,9	1,2	1,1	-1,0		0,60	0,66	0,86	0,66		
CG6733	aminoacylase	0,6	0,4	0,8	0,2	0,2	0,9	0,8	-1,8	-1,5		0,38	0,56	0,94	0,80		
CG2022	receptor signaling protein	0,3	0,5	1,1	0,8	0,9	0,9	0,7	-1,3	-2,2		0,56	0,72	0,97	0,83		
Nsf2	hydrolase	0,7	0,7	0,9	0,9	1,3	1,1	1,1	1,1	1,2							
CG9344	pre-mRNA splicing factor	0,7	0,7	0,8	1,3	0,4	0,9	0,9									
CG31992	RNA binding	0,7	0,7	0,9	1,3	0,9	0,8	0,9									
CG31344	unknown	0,7	0,7	0,9	1,3	1,4	0,7	0,8									
CG16717	unknown	0,7	0,7	0,6	0,9	1,1	0,9	1,1	1,2	1,1							
CG10417	protein serine/threonine phosphatase	0,7	0,7	0,5	1,5	1,0	0,8	0,8									
CG10217	unknown	0,7	0,7	1,1	1,1	1,1	0,9	0,9	1,1	1,3							
Yp3	structural molecule	0,7	0,7	0,9	1,2	0,8	0,9	0,9									
RhoL	Rho small monomeric GTPase	0,7	0,7	1,2	1,4	1,9	1,1	1,1									
CG9302	protein disulfide isomerase	0,7	0,7	1,3	1,1	1,1	1,2	1,3									
CG5168	unknown	0,7	0,7	0,9	1,1	1,1	0,9	1,0	1,2	1,2							
CG33174	triacylglycerol lipase	0,7	0,7	1,0	1,1	1,4	1,2	1,3									
CG17486	asparagine synthase (glutamine-hydrolyzing)	0,7	0,7	0,8	1,3	1,0	0,8	1,0									
CG12926	tocopherol binding, carrier	0,7	0,7	0,5	1,1	1,0	0,8	0,9	-1,1	1,2							
vial1	(regulation of caspase activation)	0,7	0,6	0,9	1,0	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4							
Mcr	serine-type endopeptidase inhibitor	0,7	0,6	1,0	1,1	1,4	0,8	0,9									
CG9775	unknown	0,7	0,6	0,9	1,3	1,1	0,8	0,9									
CG6016	ethanolaminephosphotransferase	0,7	0,6	0,9	1,0	1,1	0,9	1,1									
CG12355	unknown	0,7	0,6	1,1	1,1	0,8	0,8	0,8									
CG10632	unknown	0,7	0,6	1,1	1,3	1,3	0,8	1,1	1,0	1,2							
lfc	stearyl-CoA 9-desaturase, sphingolipid delta-4 desaturase	0,7	0,6	1,0	1,2	1,1	1,0	1,3									
Asph	peptide-aspartate beta-dioxygenase	0,7	0,6	0,8	1,1	1,0	1,0	1,1									
lfc	(cell-cell signaling)	0,7	0,7	0,8	1,1	1,1	0,9	0,9	1,0	-1,3							
Prosd7	proteasome core complex	0,7	0,7	0,6	1,0	1,0	0,9	0,9									
CG8315	(protein peroxisome targeting)	0,7	0,7	1,1	1,1	1,1	0,8	0,9									
Pvr	receptor signaling protein tyrosine kinase	0,7	0,6	1,0	0,9	1,0	1,2	1,0									
CG13707	unknown	0,7	0,6	0,6	1,9	1,6	0,7	0,7	1,0	1,2							
CG13565	unknown	0,7	0,6	0,8	1,2	0,7	0,9	1,0	-1,0	1,3							
CG11847	unknown	0,7	0,6	0,4	1,1	0,7	0,9	0,9	1,2	1,2							
CG11523	unknown	0,7	0,6	0,5	1,1	0,8	0,8	0,9									
CG5455	unknown	0,7	0,6	0,8	1,3	1,1	0,8	0,9									
CG12272	unknown	0,7	0,6	0,7	0,8	1,3	0,8	1,0									
CG14103	unknown	0,7	0,6	0,8	1,2	1,1	1,0	1,0									
Juc	JUN kinase phosphatase, protein tyr/ser/thr phosphatase	0,6	0,7	1,1	1,3	0,9	1,0	1,0	1,4	1,4							
Art84F	small monomeric GTPase	0,6	0,7	0,5	1,2	0,9	0,8	0,8	1,1	1,0							
bow1	RNA polymerase II transcription factor	0,6	0,7	0,8	1,0	1,4	1,2	1,1									
CG31030	copper, zinc superoxide dismutase	0,6	0,6	1,0	1,3	0,9	0,8	0,8	1,1	-1,2							
CG5039	unknown	0,6	0,6	0,6	1,1	1,4	0,9	0,9									
CG5869	structural constituent of cytoskeleton	0,6	0,6	1,1	1,2	1,0	0,9	1,1	1,4	1,3							
γTub23C	structural constituent of cytoskeleton	0,7	0,5	1,1	1,2	1,1	0,9	1,1	1,2	-1,0							
CG32016	unknown	0,7	0,5	0,5	1,2	1,1	0,8	0,9	-1,1	-1,1							
CG4074	(intracellular protein transport)	0,7	0,5	0,9	0,7	1,2	0,9	1,3									
CG13344	ubiquitin-protein ligase	0,6	0,5	0,8	1,2	0,8	1,1	0,9									
CG11170	unknown	0,6	0,3	0,9	0,6	0,6	1,0	1,4									
lpg	UDP-glycosyltransferase, acetylglucosaminyltransferase	0,5	0,6	0,8	1,1	0,9	1,0	0,9									
CG6654	transcription regulator	0,5	0,6	0,8	0,7	0,9	0,9	1,3									
rgr	transcription factor	0,5	0,7	0,7	0,7	0,7	1,1	0,8									
CG12112	unknown	0,5	0,7	0,5	1,3	1,3	1,4	0,9	1,1	1,3							
CG32951	S-adenosylmethionine-dependent methyltransferase	0,5	0,6	0,7	1,1	1,3	1,0	0,8	1,3	1,1							
lsp42Eg	unknown	0,5	0,5	0,5	0,8	0,7	0,8	1,0	1,3	1,3							
CG6675	lipase	0,5	0,4	0,6	0,7	0,8	1,1	1,3									
CG11951	membrane alanyl aminopeptidase	0,4	0,4	0,5	1,0	1,2	1,1	1,1	-1,1	1,2							
CG2816	serine-type endopeptidase inhibitor	0,3	0,4	0,2	0,4	0,3	0,9	1,1	-1,1	1,1							
CG5002	high affinity sulfate permease	0,3	0,4	0,1	0,9	1,0	1,9	1,1	-1,2	-1,0							
CG30104	phosphoric monoester hydrolase	0,1	0,4	1,0	1,3	1,5	3,5	1,1									
CG14636	unknown	0,1	0,3	0,3	0,8	1,4	1,4	0,6									
kek4	unknown	0,1	0,4	0,2	0,8	0,8	8,0	1,3									
UgtB6Dd	glucuronosyltransferase	0,5	0,6	1,0	0,8	1,0	1,0	1,1	-1,0	1,4							
CG7459	copper ion transporter	0,5	0,6	0,6	0,9	1,1	1,1	0,9	-1,3	-1,3							
lrm	receptor binding	0,6	0,7	0,3	1,6	1,4	1,1	0,9				0,91	0,53	1,07	0,91		
AP-1α	(synaptic vesicle coating)	0,7	0,6	0,9	1,3	1,0	0,8	1,0				0,90	0,49	0,86	1,12		
CG5973	retinal binding, carrier	0,7	0,7	0,8	1,1	0,8	1,0	1,1				0,52	0,45	0,82	0,98		
CG17189	unknown	0,4	0,5	0,5	1,1	0,8	1,1	1,0	-1,3	1,1		0,54	0,60	0,71	1,06		
sh	G-protein coupled receptor, neuropeptide receptor	0,4	0,6	1,1	1,0	0,8	1,0	1,0				0,63	0,78	0,89	0,98		
CG7777	water transporter	0,4	0,4	0,8	0,8	1,0	1,1	0,9	-1,4	-1,0		0,62	0,77	1,10	0,85		
CG10553	unknown	0,7	0,6	0,7	0,9	0,7	0,9	0,8	-2,4	-1,3		0,61	0,69	0,98	1,17		
PGRP-SC2	peptidoglycan recognition	0,2	0,6	0,2	0,5	0,6	6,1	2,1	-54,3	-2,5		0,37	0,54	0,86	0,29	PG	
CG2781	1,3-beta-glucan synthase, acyltransferase, fatty acid elongase	0,3	0,4	0,6	0,9	0,9	1,4	1,2	-1,2	1,2		0,53	0,61	1,05	1,02	PG	
Mec2	structural constituent of cytoskeleton	0,4	0,5	0,8	1,5	1,2	2,0	1,2									
CG3803	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0,6	0,5	1,0	0,9	1,0	1,5	1,3									
CG1446	pyridoxal kinase	0,2	0,3	0,3	1,1	1,9	1,9	1,1									
Hsp70Bbb	hsp	0,3	0,5	0,8	0,7	1,9	1,7	0,8	3,7	6,6		3,96	2,97	1,78	1,91		
CG6687	serine-type endopeptidase inhibitor	0,6	0,6	1,1	0,8	1,2	1,9	1,7	1,4	2,6		3,20	2,16	1,25	1,64		
lsp42Ei	receptor signaling protein	0,7	0,6	0,7	1,1	0,9	1,1	1,2	1,1	1,6		1,49	1,54	1,03	1,18		
CG14933	unknown	0,5	0,6	0,5	1,1	1,1	1,2	1,2	1,5	1,5		1,62	1,40	1,22	1,10		
CG2046	unknown	0,6	0,7	0,6	1,1	1,1	1,0	0,8				1,59	1,52	1,07	0,97		
CG18066	unknown	0,6	0,6	0,5	0,9	0,9	1,1	0,9	1,0	1,1		2,96	2,48	1,65	1,19		
CG9779	unknown	0,7	0,6	0,7	1,4	0,9	0,8	0,9				1,60	1,21	1,08	0,99		
Hmu	serine-type endopeptidase	0,7	0,6	0,9	1,1	1,0	1,1	1,1				1,63	1,25	0,94	1,19		
CG5664	unknown	0,7	0,6	1,2	0,9	1,2	1,1	1,1				1,66	1,02	1,08	0,89		
CG16969	unknown	0,7	0,7	0,4	0,6	1,4	1,2	1,0	1,5	1,4							
CG15117	beta-glucuronidase	0,7	0,7	0,8	1,1	1,2	1,1	1,1	-1,2	1,5							
CG8389	monocarboxylate porter	0,7	0,5	1,1	0,9	0,8	0,8	1,2	-1,4	1,6							
CG8665	formyltetrahydrofolate dehydrogenase	0,3	0,1	0,5	1,3	1,7	0,8	2,0	-1,2	1,6							
CG2157	unknown	0,5	0,5	0,5	1,0	1,4	1,9	1,5	-1,1	2,4							
CG15394	unknown	0,5	0,5	0,9	1,0	1,0	1,1	1,5	-1,2	1,1							
CG18317	carrier activity (mitochondrial)	0,7	0,5	1,1	0,9	1,3	0,7	0,9	1,1	-1,1							
Tim9a	protein translocase	0,7	0,6	0,7	1,3	0,9	0,8	0,9									
Sh3β	copper, zinc superoxide dismutase	0,7	0,6	0,6	1,4	1,1	0,8	0,9									
CG17739	structural molecule	0,7	0,7	0,7	1,1	0,9	0,9	0,8	1,2	1,3							
CG15012	beta-N-acetylhexosaminidase	0,7	0,6	0,6	1,2	0,9	0,9	0,9	1,4	1,3							
did	unknown	0,7	0,7	0,6	1,1	1,0	0,9	0,8									
CG4406	GPI-anchor transamidase, ysteine-type peptidase	0,7	0,7	0,7	1,1	0,9	1,1	1,0									
CG18254	inositol-trisphosphate 3-kinase	0,7	0,7	0,7	1,1	0,8	0,8	0,8	1,3	1,3							
mRpl33	structural constituent of ribosome	0,6	0,6	0,5	1,2	0,9	0,9	1,0	-1,2	-1,3							
Cyp4d8	Cyp P450	0,6	0,7	0,6	1,0	1,4	1,2	1,2	-1,2	1,2							

diese Arbeit											Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(02)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak			
CG7079	unknown	0.6	0.5	0.4	0.9	1.0	0.9	1.0	-1.4	-1.3								
CG31469	protein tyrosine phosphatase	0.6	0.6	0.3	1.1	1.3	1.1	0.9										
CG12895	unknown	0.6	0.6	0.4	1.1	0.9	0.9	0.9										
Ssb-c31a	single-stranded DNA binding	0.6	0.5	0.5	1.4	1.0	0.8	0.9	1.4	1.1								
mef-S	transcription factor	0.6	0.7	0.4	1.0	0.8	0.9	0.8										
DppIII	dipeptidyl-peptidase III	0.6	0.7	0.5	1.0	1.1	0.9	0.8	1.0	-1.4								
CG6776	glutathione transferase	0.6	0.5	0.6	1.2	0.8	0.9	1.0	-1.3	-1.0								
CG5446	unknown	0.6	0.5	0.5	1.2	0.2	0.9	0.9										
CG4101	unknown	0.6	0.6	0.6	1.1	0.9	0.8	0.8	1.4	1.2								
CG32109	unknown	0.5	0.7	0.6	1.2	0.7	0.9	0.7										
CG11885	unknown	0.5	0.7	0.5	0.8	0.8	0.9	0.8										
Dp2A-29B	protein phosphatase type 2A regulator	0.7	0.4	0.3	1.6	1.1	0.8	0.8										
wupA	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.7	0.4	1.0	0.7	0.8	0.9	-1.0	1.4								
Trx-2	thioredoxin	0.7	0.7	0.4	1.0	1.1	0.9	0.9										
CG31248	unknown	0.7	0.5	0.3	1.2	0.9	0.8	1.2										
CG1092	unknown	0.7	0.5	0.3	0.8	0.9	1.5	1.3										
CG8329	chymotrypsin	0.6	0.7	0.4	1.1	0.9	1.1	1.0	-1.2	-1.4								
CG30090	serine-type peptidase	0.5	0.7	0.1	0.5	1.1	1.0	0.8							G			
CG17919	phosphatidylethanolamine binding	0.5	0.6	0.3	1.1	0.8	1.1	1.0										
CG10220	RNA binding	0.5	0.6	0.4	1.1	1.2	0.9	0.9										
cathD	cathepsin D	0.5	0.7	0.6	1.1	0.8	1.1	0.9	1.0	1.4								
CG4946	kinase regulator activity	0.5	0.5	0.6	0.9	0.9	1.0	1.0										
CG1890	tubulin-specific chaperone	0.5	0.7	0.5	1.3	1.1	1.1	0.8	1.4	1.1								
Med21	RNA polymerase II transcription mediator	0.4	0.7	0.6	1.1	1.0	1.1	0.8										
Sr-CI	scavenger receptor activity	0.4	0.5	0.4	1.2	1.1	1.1	1.2										
CG13623	unknown	0.4	0.5	0.3	1.0	1.1	0.8	0.9	1.0	-1.3								
CG30090	serine-type peptidase	0.4	0.6	0.0	0.7	0.4	1.4	0.7										
CG1889	unknown	0.5	0.4	0.5	0.8	0.8	0.9	0.9										
CG31156	chromatin binding	0.5	0.4	0.4	1.6	1.5	0.7	0.8	1.1	1.0								
CG18542	unknown	0.5	0.4	0.4	1.5	1.2	0.8	0.9										
Obp8a	odorant binding	0.5	0.5	0.3	1.1	0.9	0.7	0.9	-1.3	-1.1								
CG3823	tocopherol binding, carrier	0.4	0.5	0.4	2.0	1.2	0.8	0.8	-1.2	-1.3								
CheA7a	unknown	0.4	0.5	0.2	0.8	1.7	1.1	1.1										
CG6912	unknown	0.4	0.3	0.3	0.7	1.5	0.8	0.8	-1.4	-1.0								
CG7778	unknown	0.4	0.4	0.4	0.9	0.8	1.3	1.1							G			
CG4267	phospholipase	0.4	0.4	0.1	1.7	1.1	1.3	1.1	1.2	1.3					G			
CG15368	unknown	0.4	0.4	0.1	0.6	0.6	1.3	0.9										
lrp-1A	aconitate hydratase (regulation of transcription by iron binding)	0.3	0.3	0.3	1.1	1.0	0.7	0.9										
CG7900	fatty acid amide hydrolase	0.3	0.3	0.2	0.7	1.0	1.0	1.3	-1.1	1.0								
CG8539	metallocarboxypeptidase	0.3	0.1	0.2	1.1	0.7	0.6	1.2										
CG31781	unknown	0.3	0.4	0.2	1.5	1.4	1.3	0.9	-1.1	-1.3								
CG7029	unknown	0.2	0.3	0.3	1.1	1.2	1.0	1.1										
antdh	carbonyl reductase (NADPH)	0.2	0.3	0.2	1.4	1.3	1.1	0.9										
CG8533	glutamate-gated ion channel	0.2	0.2	0.3	1.1	1.3	0.9	1.1										
CG7722	serine-type endopeptidase inhibitor	0.2	0.3	0.2	1.1	0.9	1.5	1.2										
CG1791	unknown	0.2	0.2	0.2	1.1	0.9	1.0	1.1	-1.2	1.0								
CG11501	unknown	0.1	0.1	0.3	1.4	1.3	0.5	0.8	-1.1	1.3								
CG11848	unknown	0.1	0.1	0.1	1.3	1.1	0.9	0.9										
Cyp313b1	Cyp P450	0.1	0.1	0.1	1.1	1.5	1.1	1.1										
CG10550	unknown	0.1	0.1	0.1	1.0	0.7	1.0	0.9	-1.3	-1.3								
Ag5r	defense response (antigen related)	0.0	0.1	0.0	2.3	1.7	6.1	1.3										
CG13704	unknown	0.0	0.0	0.1	3.5	1.0	1.1	1.1										
CG7296	unknown	0.5	0.5	0.7	1.2	0.9	1.5	1.2	1.0	1.3					G			
CG1441	oxidoreductase	0.5	0.5	0.6	1.1	1.3	1.5	1.2	1.3	1.1								
CG13793	unknown	0.1	0.5	0.1	0.2	0.4	9.8	1.2										
LysP	lysozyme	0.1	0.5	0.2	1.1	1.6	3.5	0.8	1.6	-1.1								
Trxr-1	Thioredoxin reductase	0.6	0.7	0.5	1.2	1.1	1.1	1.1	1.8	1.4	1.78	1.77	1.04	0.96				
CG9689	unknown	0.7	0.7	0.5	1.1	2.1	1.2	1.0	2.2	1.6								
CG4199	oxidoreductase	0.5	0.6	0.6	1.1	1.1	1.1	0.8	1.5	1.9					KG			
CG16978	unknown	0.5	0.6	0.4	1.2	1.1	1.0	0.8	1.5	1.5	0.45	0.69	0.84	0.82				
CG13841	unknown	0.5	0.6	0.3	1.6	0.8	1.1	0.9	1.3	1.5	0.66	1.09	1.25	1.11				
ninaA	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase	0.5	0.5	0.3	1.2	0.7	1.0	0.9	-1.4	1.5								
CG7675	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0.4	0.3	0.4	1.1	1.3	0.7	1.0	-1.0	1.7								
CG12292	unknown	0.5	0.6	0.4	1.1	0.7	1.1	0.9	1.3	1.5								
CG8066	cysteine protease inhibitor	0.6	0.7	0.5	1.3	0.8	1.0	0.8	1.3	1.5								
CG32412	glutaminyl-peptide cyclotransferase	0.5	0.5	0.5	1.1	0.9	1.0	0.9	1.2	1.5					KG			
CG11854	unknown	0.0	0.0	0.0	1.9	0.2	1.1	1.1	1.4	3.4								
CG31743	HNK-1 sulfotransferase	0.3	0.4	0.3	1.0	1.0	1.2	1.1	1.2	1.5	1.65	1.63	1.47	1.20				
CG6910	oxidoreductase	0.5	0.6	0.6	0.8	1.1	1.4	1.2	1.2	1.5	2.65	2.18	2.14	0.93				
Obp56a	unknown	0.1	0.4	0.1	1.2	1.2	3.7	1.6	-1.5	2.8	0.39	0.57	0.79	0.79				
CG16926	unknown	0.4	0.5	0.4	0.9	1.1	1.9	1.1	-2.4	-1.1	0.38	0.42	0.76	1.32				
CG2444	unknown	0.5	0.6	0.3	0.9	1.3	1.2	0.9	-1.6	-1.1								
CG11142	structural constituent of peritrophic membrane	0.5	0.5	0.6	1.7	0.7	1.0	0.9	-1.9	-1.2								
CG11961	unknown	0.5	0.6	0.7	1.1	1.3	1.3	1.2	-1.5	-1.2	0.70	1.07	1.14	0.95				
CG6921	acyltransferase	0.7	0.7	0.6	1.5	0.7	0.8	0.8	-1.5	-1.2	0.64	0.69	0.84	0.93				
CG13101	unknown	0.5	0.7	0.5	1.7	1.5	1.1	0.8	-1.5	-1.4	0.60	0.74	1.16	1.27				
CG18302	lipase	0.5	0.4	0.5	1.2	0.9	0.7	0.9	-1.5	-1.3	0.39	0.74	1.50	1.09				
CG16799	lysozyme	0.4	0.4	0.4	1.0	0.8	0.9	1.0	-1.7	1.2	0.51	0.52	0.69	1.02				
sxe2	phosphatidylserine-specific phospholipase A1	0.3	0.3	0.1	1.0	1.1	0.9	0.9	-2.6	-2.2	0.36	0.45	1.14	0.95				
Aph-4	alkaline phosphatase	0.5	0.5	0.4	1.1	1.3	0.9	1.1	-2.5	-1.9	0.57	0.62	0.68	0.75				
CG10345	scavenger receptor activity	0.5	0.7	0.5	0.9	0.8	1.2	1.0	-1.1	-1.6	0.55	0.55	0.90	1.00				
DNaseII	deoxyribonuclease II	0.7	0.7	0.4	0.9	0.8	1.0	1.1	-1.3	1.0	0.52	0.66	1.05	0.95	KG			
CG11529	serine-type endopeptidase	0.2	0.4	0.2	0.9	0.2	1.4	1.1			0.33	0.44	1.05	0.85				
CG15279	neurotransmitter:sodium symporter	0.5	0.4	0.1	1.2	1.1	1.2	0.9	-1.1	1.2	0.32	0.52	0.74	1.32				
CG6435	unknown	0.7	0.7	0.5	1.1	0.7	0.9	0.9	-1.3	-1.0	0.48	0.49	1.00	0.74				
nAcr21C	nicotinic acetylcholine-activated cation-selective channel	0.4	0.5	0.4	0.9	0.7	1.4	1.1	-1.3	1.2	0.55	0.85	0.95	0.78				
rs	(response to starvation, rhythmic behavior																	

Tabelle A2.4

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak		
CheA75a	unknown	0.4	0.5	0.2	0.7	2.1	1.1	0.8	1.3	-1.8							
CheB38c	unknown	0.4	0.5	0.1	2.6	2.0	0.8	0.7	1.0	-1.5							
CG18540	unknown	0.3	0.5	0.1	3.2	1.3	1.7	0.9	1.1	-1.5							
CG2555	structural constituent of larval cuticle	0.5	0.7	0.7	1.2	0.8	0.8	0.7									
CG10635	co-chaperonin	0.7	0.6	0.5	1.5	0.9	0.7	0.7	1.2	1.1							
Tequila	serine-type endopeptidase, trypsin	0.4	0.5	0.5	1.2	1.3	0.7	0.5	1.3	-1.2							
Cyp6a17	Cyp P450	0.1	0.1	0.1	0.9	0.8	0.5	0.9	1.0	-1.2							
CG14132	unknown	0.9	0.7	0.4	0.8	0.9	0.7	0.9									
CG9507	metalloendopeptidase	0.9	0.7	0.5	0.9	0.7	0.6	0.9	-1.3	-1.2							
lectin-24Db	galactose binding, mannose binding, fucose binding	0.9	0.5	0.5	0.9	0.9	0.6	1.1	-1.2	-1.4							
CG6870	oxidoreductase	0.8	0.5	0.6	1.0	0.8	0.6	0.9	-1.1	-1.3							
CG2185	calmodulin binding	0.9	0.6	0.6	1.1	0.8	0.7	1.1									
mRpl55	structural constituent of ribosome	0.9	0.7	0.7	1.3	0.9	0.7	0.8									
CG2608	unknown	0.8	0.7	0.7	1.4	1.0	0.7	0.7	1.2	-1.1							
U	ubiquitin-protein ligase	0.9	0.7	0.6	1.2	1.1	0.8	0.9			0.65	0.70	0.80	1.10			
CG6094	unknown	0.8	0.7	0.5	0.7	0.4	1.0	0.9			0.64	0.69	0.78	0.80			
yellow-c	unknown	0.6	0.6	0.6	0.9	0.7	0.9	1.1	-1.1	1.2	0.58	0.61	1.23	1.01			
CG13833	oxidoreductase	0.8	0.5	0.5	0.9	0.9	0.8	1.0	-1.8	-2.1	0.55	0.48	0.98	0.84			
CG4757	carboxylesterase	0.8	0.5	0.6	0.9	1.1	2.8	3.7	1.1	5.8	0.36	0.42	1.38	2.07	KG		
springer	unknown	0.9	0.7	0.6	0.9	0.9	1.0	1.5	-1.1	1.7							
Jhl-21	L-amino acid transporter	0.8	0.7	0.6	1.2	1.1	1.3	1.4	1.4	1.4							
CG17026	inositol-1(or 4)-monophosphatase	0.8	0.7	0.4	1.2	1.1	0.8	0.9	-1.4	-1.3							
mRpl52	structural constituent of ribosome	0.6	0.7	0.4	1.2	1.1	0.8	0.8									
CG2911	(Heat shock protein DnaJ Prot.Dom.)	1.1	0.6	0.4	0.7	0.3	0.5	0.8	1.1	1.1							
CG12375	hydrolase	0.8	0.5	0.6	1.1	1.3	0.9	1.0									
CG8683	unknown	0.9	0.5	0.7	1.3	1.2	0.8	1.0									
CG5727	unknown	0.8	0.5	0.7	1.4	1.1	0.7	0.9									
mol	unknown	0.9	0.6	0.6	1.4	1.4	0.8	1.1									
CG15100	methionine-tRNA ligase	0.9	0.6	0.7	1.4	1.6	0.9	1.1									
CG10898	DNA repair	0.9	0.6	0.5	0.9	1.3	0.8	1.1									
CG8613	unknown	0.8	0.6	0.6	1.1	1.1	0.8	0.9	1.1	-1.2							
CG7888	amino acid-polyamine transporter	0.8	0.7	0.6	0.9	0.9	0.8	0.9	-1.1	-1.0							
CG7359	Ras guanyl-nucleotide exchange factor	0.8	0.7	0.6	1.1	1.0	0.8	1.1									
CG13993	unknown	0.8	0.7	0.6	1.4	0.9	0.9	0.9									
CG6049	RNA binding	0.8	0.7	0.6	1.4	1.0	0.9	0.9									
CG14647	voltage-gated potassium channel	0.8	0.7	0.7	1.3	1.1	0.8	0.9									
Irk2	G-protein activated inward rectifier potassium channel	0.9	0.7	0.5	1.0	0.6	0.8	1.1	-1.4	-1.0							
noc	RNA polymerase II transcription factor	0.9	0.7	0.6	1.0	1.0	0.8	1.0									
CG31637	sulfotransferase	0.8	0.7	0.6	1.3	0.9	0.8	0.9									
CG10465	voltage-gated potassium channel	0.8	0.7	0.6	1.1	0.9	0.8	0.9									
CG3088	structural constituent of ribosome, chymotrypsin, trypsin	0.9	0.7	0.7	1.1	0.8	0.8	1.1									
Annx	calcium-dependent phospholipid binding, actin binding	0.8	0.7	0.7	1.0	0.8	0.8	0.9	1.2	1.3							
Updo	uroporphyrinogen decarboxylase	0.8	0.7	0.5	1.1	1.1	0.9	1.0	-1.1	1.1	1.78	1.67	1.04	1.13			
CG14022	acylphosphatase	0.6	1.2	0.7	1.0	1.2	1.0	0.4			1.17	1.66	1.03	0.77			
eca	protein carrier (Golgi)	0.7	0.8	0.7	0.9	0.7	1.0	0.8			1.26	1.34	1.24	1.68			
Rpn12	proteasome regulatory particle	0.7	0.9	0.5	1.1	0.8	0.9	0.8	-1.1	1.1	1.77	1.60	1.46	1.12			
Pros45	proteasome complex	0.7	0.9	0.7	1.1	0.8	0.9	0.8	-1.0	1.2	1.51	1.30	1.02	0.98			
Pros29	proteasome complex	0.6	0.8	0.5	1.1	0.8	1.0	0.9			1.66	1.39	0.95	0.91			
Pros83	proteasome complex	0.6	0.8	0.4	1.1	1.0	0.9	0.8			1.58	1.34	0.94	0.90			
ProsMA5	proteasome complex	0.7	0.9	0.5	1.3	1.0	1.0	0.8	1.1	-1.1	1.58	1.46	1.07	1.12			
CG7380	DNA binding	0.7	0.8	0.6	1.2	0.9	1.0	0.8	1.7	1.6	1.85	1.39	1.07	1.38			
Pros65	proteasome complex	0.7	0.8	0.5	1.1	0.8	0.9	0.8	1.2	1.5	1.57	1.44	1.06	0.99			
tsr	actin depolymerizing activity	0.7	0.8	0.6	1.2	0.9	0.9	0.9	1.3	1.5							
CG6409	(GPI anchor biosynthesis)	0.7	1.1	0.7	1.0	0.9	2.0	1.2	1.2	2.0							
CG14258	unknown	0.1	0.5	0.1	1.1	1.7	9.2	1.0									
Lectin-galC1	galactose binding, sugar binding, carrier	0.4	1.1	0.4	0.1	0.7	4.3	1.0	-1.4	-1.3	0.44	0.28	0.92	0.76			
CG9701	hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl compounds, glucosidase	0.5	0.8	0.3	0.8	1.1	1.4	1.0	-1.7	1.7	0.47	0.77	0.97	0.89	KG		
CG11892	unknown	0.5	1.4	0.7	0.7	0.8	2.1	0.7	-4.4	-2.7	0.13	0.26	0.64	0.90			
CG10514	unknown	0.6	1.1	0.2	1.0	1.0	1.2	0.7	-4.3	-2.6	0.60	0.53	0.70	0.90			
Cyp305a1	Cyp P450	0.6	0.8	0.4	1.1	1.1	1.1	0.8	-1.3	-1.4	0.43	0.52	0.85	0.88			
GNBP3	pattern recognition receptor, Gram-negative bacteria binding	0.6	0.8	0.5	0.8	0.8	1.1	0.9	-1.2	1.2	0.54	0.85	1.15	0.99			
CG4239	unknown	0.7	0.8	0.5	1.2	1.1	0.8	0.8			0.66	0.84	1.10	1.05			
CG16705	monophenol monooxygenase, trypsin	0.6	0.8	0.5	0.9	0.9	1.1	0.9	-1.4	1.1	0.56	0.87	1.18	1.00	G		
CG9664	ATP-binding cassette (ABC) transporter	0.6	0.8	0.5	1.1	1.2	0.9	0.8			0.66	0.77	0.89	0.82			
CG14567	unknown	0.5	0.8	0.3	0.8	0.9	1.0	0.7	-1.1	1.4	0.66	0.74	0.77	1.06	G		
CG31005	(intracellular signaling cascade)	0.5	1.1	0.5	1.1	1.0	0.9	0.5	-1.2	1.3							
CG13879	unknown	0.6	1.1	0.5	0.5	0.7	0.8	0.4	1.2	-1.1							
CG14898	unknown	0.7	0.8	0.5	1.3	0.9	0.8	0.7	1.1	-1.4							
Act79B	structural constituent of cytoskeleton	0.6	1.1	0.4	0.8	0.6	1.0	0.5									
CG32918	unknown	0.7	1.1	0.5	1.1	1.1	1.1	0.7	1.2	1.2							
Cpn	calcium ion binding	0.5	0.8	0.5	0.9	1.0	1.2	0.7	-1.1	1.3							
CG13365	unknown	0.7	0.9	0.6	1.1	0.8	0.8	0.6	1.0	-1.3							
mRpl9	structural constituent of ribosome	0.7	1.0	0.7	1.1	1.1	1.0	0.6	-1.0	-1.2							
CG17278	unknown	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	0.7							G		
CG12338	D-aspartate oxidase	0.7	1.2	0.7	0.9	1.1	0.9	0.6	-1.0	-1.1							
CG9264	unknown	0.7	0.8	0.7	1.0	0.8	0.7	0.5	1.3	-1.1							
CG17294	4-nitrophenylphosphatase	0.4	0.6	0.3	1.9	1.9	1.3	0.8	1.2	1.2							
CG17347	(microtubule-based movement)	0.6	0.8	0.2	1.0	1.2	0.9	0.8									
lectin-28C	unknown	0.7	1.0	0.4	1.0	1.2	1.0	0.7	-1.1	1.2							
translin	DNA binding	0.7	0.9	0.4	1.0	0.9	0.9	0.7	1.0	1.2							
l(3)neo43	unknown	0.7	0.8	0.4	1.4	0.8	0.8	0.9	1.2	-1.2							
CG3450	unknown	0.7	0.8	0.4	1.3	1.0	0.9	0.8									
CG13335	unknown	0.5	0.8	0.4	0.9	0.8	1.0	0.8	1.4	-1.1							
CG10062	unknown	0.7	0.8	0.4	0.9	1.2	0.7	0.6									
CG18003	glycolate oxidase	0.7	0.9	0.5	0.8	1.3	1.1	0.9	1.1	1.1							
CG7054	phosphatidylethanolamine binding	0.6	0.8	0.5	0.8	0.8	1.1	0.8									
d																	

Tabelle A2.4

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak		
CG6579	unknown	0.7	0.8	0.6	0.9	0.9	1.0	0.9	-1.2	-1.0							
CG10375	(Heat shock protein DnaJ Prot.Dom.)	0.7	0.9	0.7	1.3	0.9	1.1	0.8	1.2	1.1							
Gli	serine esterase, rezeptor binding	0.7	0.8	0.7	1.3	1.4	1.2	0.9	1.2	1.4							
Uch	ubiquitin thioesterase	0.7	1.0	0.7	1.0	0.8	1.0	0.8									
JTBR	unknown	0.7	0.8	0.7	1.0	0.4	1.3	1.0									
CG6719	co-chaperonin	0.7	0.8	0.7	1.1	1.1	1.0	0.9	1.2	1.2							
CG14817	unknown	0.7	0.8	0.7	0.8	1.1	0.9	0.8									
CG9649	enteropeptidase	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	1.1	0.9							G		
pr	6-pyruvoyltetrahydropterin synthase	0.7	0.9	0.7	1.1	0.9	0.8	0.8									
CG31184	pre-mRNA splicing factor	0.7	0.9	0.7	1.4	1.2	1.0	0.8									
CG5687	sodium/iodide symporter	0.7	0.8	0.7	1.2	1.1	1.0	0.9	-1.2	1.3							
CG30077	transcription regulator	0.7	0.8	0.7	1.1	1.5	0.9	0.8									
lox2	protein-lysine 6-oxidase	0.8	0.6	0.7	1.4	0.7	0.3	0.4									
CG8481	N-acetyltransferase, furin	0.8	0.7	0.7	1.3	1.0	0.7	0.8									
CG6236	unknown	0.8	0.7	0.8	1.7	1.4	0.7	0.9	1.1	1.0							
CG11781	unknown	0.9	0.7	0.8	0.9	0.3	0.7	0.9									
Ast2	neuropeptide hormone	0.9	0.6	0.8	1.2	0.8	0.7	1.2	-1.2	-1.0							
ySnap-2	soluble NSF attachment protein	0.8	0.7	0.6	1.1	0.8	0.7	0.8									
wig	RNA binding	0.9	0.5	0.9	0.9	1.0	0.7	1.1	1.1	-1.1							
Fps85D	non-membrane spanning protein tyrosine kinase	0.9	0.7	1.2	1.1	0.8	0.7	1.0									
amon	proprotein convertase 2, subtilisin, pepsin	0.9	0.6	0.5	1.4	1.1	0.7	1.1	-1.1	1.1							
Acf1	histone acetyltransferase	0.9	0.7	0.8	1.2	0.9	0.7	1.0									
CG33090	unknown	0.9	0.6	1.0	1.2	1.1	0.6	0.8									
CG30467	unknown	1.0	0.7	0.8	2.1	1.1	0.6	1.2									
CG17471	1-phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase	0.9	0.7	0.9	1.1	0.8	0.6	0.9	1.0	1.1							
CG16787	unknown	0.9	0.5	0.7	1.1	0.9	0.6	0.9									
Nrt	(cell adhesion)	0.9	0.5	1.7	1.3	1.3	0.5	1.0									
CG9295	structural constituent of cuticle	1.1	0.5	1.4	0.7	0.6	0.4	0.8	-1.4	-1.2							
pigeon	unknown	1.1	0.5	1.1	1.4	1.2	0.4	0.9	-1.0	-1.2							
CG8861	unknown	0.9	0.5	1.2	0.8	0.8	0.5	0.9									
CG5047	unknown	0.8	0.4	1.1	1.5	0.9	0.5	0.9	1.2	1.2							
GluClalpha	glutamate-gated chloride channel, GABA-A receptor	1.1	0.5	1.5	0.8	0.8	0.7	1.4	-1.0	-1.1							
CG4462	organic cation porter	0.8	0.7	0.7	0.8	1.2	0.6	0.7	-1.7	-1.6							
CG3306	unknown	0.8	0.5	0.8	0.8	0.8	0.9	1.1	1.1	-1.5							
CG17032	unknown	0.8	0.5	0.6	0.9	1.0	0.7	0.8	-1.9	-1.6	0.53	0.66	0.76	0.84			
CG15908	unknown	0.9	0.6	0.9	1.1	1.1	0.7	0.9	1.0	-1.1	0.93	0.66	0.84	0.74			
NIR	excitatory extracellular ligand-gated ion channel	0.8	0.7	0.6	1.1	1.0	1.2	1.6	-1.3	1.2	0.64	0.76	1.04	0.77			
amx	endodeoxyribonuclease	0.6	0.5	1.5	2.0	1.7	0.8	1.0	1.1	1.1	0.96	0.39	0.77	0.89			
Ih	voltage-gated K channel, intracell.cycl. nucleotide activated cation channel	1.3	0.7	1.4	0.8	0.9	0.9	1.4	-1.2	-1.2	0.45	0.62	0.73	1.13			
CG1819	ATP-binding cassette (ABC) transporter	0.8	0.6	1.0	1.1	0.9	1.0	1.3			0.69	0.82	0.92	1.12			
spz	Toll binding	0.8	0.7	1.1	1.3	1.1	0.9	1.1	1.1	1.2	1.67	1.02	0.99	1.11	G		
CG33171	extracellular matrix structural constituent	0.8	0.5	0.7	1.2	0.9	1.0	1.2	1.1	-1.2	1.79	1.22	0.79	0.97			
Rpn11	proteasome regulatory particle	0.8	0.7	0.5	1.5	1.2	0.9	0.9			1.74	1.64	0.95	0.99			
CG1600	alcohol dehydrogenase activity, zinc-dependent	0.8	0.7	1.1	0.9	1.1	0.8	0.9			2.07	1.60	0.91	1.14			
CG1017	structural molecule	0.7	0.7	0.1	1.1	1.2	1.0	0.9			1.65	1.95	1.06	1.09			
fos	SH3/SH2 adaptor protein	0.8	0.7	1.4	1.2	1.4	1.1	1.0	1.3	1.2	1.56	1.65	1.41	1.31			
CG3558	unknown	0.7	0.6	1.1	1.0	0.8	0.8	1.0			1.33	1.76	1.36	1.32			
CG15107	unknown	0.7	0.6	1.0	0.7	0.9	1.4	1.3			1.82	1.21	1.43	0.95			
CG14709	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.1	0.6	3.0	1.7	2.6	3.0	4.6	1.3	1.1	2.10	2.06	2.22	1.17			
CG4726	high affinity inorganic phosphate/sodium symporter	0.8	0.5	1.4	0.2	1.5	1.0	1.5			11.02	8.01	2.35	3.96			
CG14545	unknown	0.9	0.4	1.7	2.0	2.1	1.0	2.8	1.0	1.4	1.94	1.68	1.59	2.87			
CG4630	carbohydrate transporter, cation transporter	0.8	0.6	0.7	1.1	1.3	1.0	1.5	1.1	-1.0	1.66	1.24	0.85	1.27			
CG7033	chaperone	1.4	0.7	1.6	1.0	1.3	0.8	1.7			1.49	1.59	0.95	1.09			
CG18477 III C	serine-type endopeptidase	0.8	0.4	1.1	1.3	1.6	0.7	1.5									
as	phosphatidylethanolamine	1.7	0.4	0.7	1.4	1.5	0.9	3.7									
AntD	antibacterial humoral response	1.1	0.1	1.5	4.0	1.7	1.7	34.3	1.2	1.4					KG		
CG17025	unknown	2.3	0.7	4.0	0.5	2.0	4.0	9.8	1.1	1.3							
pr-set7	histone methylation	1.7	0.5	3.2	1.7	0.7	0.6	2.8									
CG13594	unknown	1.7	0.6	1.1	0.9	1.1	0.7	2.3									
CG16726	G-protein coupled receptor, neuropeptide receptor	1.2	0.6	3.7	1.1	1.4	0.8	1.6									
apt	RNA polymerase II transcription facto	1.1	0.5	1.7	1.2	1.1	0.8	1.5									
G-pp47A	heterotrimeric G-protein GTPase	1.4	0.6	0.9	1.2	1.1	0.7	1.5									
CG8675	unknown	1.3	0.7	1.2	1.6	3.5	0.8	1.5									
Asx	transcriptional repressor, chromatin binding	1.5	0.5	1.0	1.0	1.4	0.4	1.4									
CG17660	unknown	1.2	0.5	1.7	1.0	0.9	0.9	1.4									
CG6553	unknown	0.6	0.5	1.0	1.1	1.4	1.1	1.4									
CG8408	unknown	1.0	0.6	0.8	1.1	1.1	0.7	1.4									
CG2061	G-protein coupled receptor	0.9	0.6	1.2	1.2	1.1	0.9	1.4									
CG18674	hydrogen-transporting ATP synthase activity, rotational mechanism	0.9	0.7	0.4	1.1	0.9	1.0	1.5	-1.0	2.1							
Spn5	serine-type endopeptidase inhibitor	0.8	0.6	0.8	1.0	0.8	1.1	1.4	1.0	1.6					G		
CG13618	unknown	0.5	0.5	0.9	1.1	0.9	1.6	1.1	-1.0	1.7					G		
Cyp4p3	Cyp P450	0.6	0.3	0.2	1.1	1.9	0.5	1.3	-1.1	1.5							
CG9149	acetyl-CoA C-acetyltransferase	0.7	0.4	0.2	1.1	0.9	0.7	1.0	1.2	1.0							
CG32479	ubiquitin-specific protease	0.8	0.2	1.1	1.1	1.0	0.3	1.3									
Keap1	structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.5	1.4	1.2	1.6	0.8	1.1									
CG12343	unknown	1.1	0.4	0.9	0.9	1.0	0.3	1.0									
CG18227	unknown	0.2	0.1	0.5	0.6	0.8	0.4	1.4									
Fas2	Fasciclin	0.8	0.4	0.6	1.1	1.5	0.5	1.2									
gnr	transcription factor	0.8	0.4	0.1	1.3	1.5	0.8	1.6									
CG17738	unknown	1.1	0.4	2.0	0.7	0.9	0.8	1.7									
CG15550	unknown	0.8	0.4	0.4	1.4	0.4	0.8	1.1									
CG13087	unknown	0.7	0.4	0.4	0.9	0.8	0.8	1.2									
CG7342	carbohydrate transporter, organic cation porter	0.4	0.4	0.2	4.9	5.7	0.9	1.2									
lu2	transcription factor	0.4	0.4	1.0	1.3	2.1	1.5	1.2									
CG4650	serine-type endopeptidase	0.3	0.4	0.8	8.0	6.1	2.0	1.3									
CG2924	ubiquitin conjugating enzyme	0.8	0.5	1.5	0.8	0.8	0.7	1.1									
CG10131	structural molecule, oxidoreductase	0.8	0.5	0.5	1.0	1.2	0.9	1.1	-1.2	1.2							
CG5431	tyrosine-ester sulfotransferase	0.5	0.5	0.7	1.3	1.1	0.9	1.2	-1.2	1.1							
Cypl	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase	0.2	0.5	0.4	1.1	0.3	1.5	0.7									
CG8177	anion exchanger	1.0	0.5	2.1	1.0	1.1	0.9	1.5									
glec	carbohydrate binding (cell adhesion)	0.9															

Tabelle A2.4

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
Spt-I	serine C-palmitoyltransferase	0.8	0.5	0.7	1.2	1.1	0.7	1.0	1.1	1.2						
CG3226	(hsp20 like chaperone Prot.Dom)	0.8	0.5	0.8	1.0	0.9	0.9	1.0								
CG1812	actin binding	0.7	0.5	1.2	1.5	1.5	0.8	0.9								
Sep-1	small monomeric GTPase	0.9	0.6	1.1	1.4	1.1	0.9	1.3	1.1	1.1						
CG15863	unknown	0.9	0.6	0.7	3.5	8.6	0.8	1.0								
LCBP1	hydrolase, acting on carbon-nitrogen (but not peptide) bonds, chitin binding	0.9	0.6	1.1	1.1	1.0	1.1	1.3								
ola	RNA polymerase II transcription factor	0.9	0.6	1.1	1.7	0.8	0.7	0.9								
CG5053	(signal transduction)	0.9	0.6	0.7	1.6	1.1	0.7	0.9								
Dn31	neuropeptide hormone, diuretic hormone	0.9	0.6	1.1	0.9	0.8	0.8	1.3								
CG4786	unknown	0.8	0.6	0.9	1.5	1.1	1.1	1.6	-1.1	1.3						
CG8121	unknown	0.8	0.6	0.9	1.2	0.9	0.9	1.1	1.1	1.4						
CG8436	unknown	0.8	0.6	0.6	1.5	1.5	0.7	1.1								
CG5026	protein tyrosine/serine/threonine phosphatase	0.8	0.6	0.9	1.0	1.3	0.9	1.2	1.1	1.2						
CG15884	structural constituent of cuticle	0.7	0.6	0.6	1.1	1.3	0.9	1.2								
CG2818	unknown	0.7	0.6	1.1	1.2	1.3	0.8	0.9								
cln3	(transmission of nerve inputs)	1.5	0.6	2.0	1.1	0.5	0.6	1.2	1.5	-1.2						
Jra	RNA polymerase II transcription factor	0.9	0.6	0.8	1.2	0.8	0.8	1.1	1.5	1.3						
CG10585	trans-hexaprenyltransferase	1.1	0.6	1.0	1.0	1.1	0.7	0.9								
CG3253	N-acetylglucosaminide beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase	1.1	0.6	0.8	1.0	1.3	0.9	1.4								
CG6398	unknown	1.0	0.6	0.8	1.1	1.1	0.9	1.5	1.1	1.2						
CG12728	unknown	0.9	0.6	1.0	0.2	1.4	1.0	1.4								
CG13089	unknown	0.9	0.6	1.0	1.0	1.2	0.9	1.0								
CG17141	unknown	0.9	0.6	1.1	1.1	1.2	0.7	1.1								
CG8062	monocarboxylic acid transporter	0.9	0.6	1.1	1.1	0.9	0.9	1.2								
ace	serine C-palmitoyltransferase	0.9	0.6	1.0	1.9	1.1	0.9	1.2								
uzip	unknown	0.9	0.6	0.8	1.2	0.9	0.8	1.0								
CG14871	unknown	0.8	0.6	1.0	1.1	1.0	0.8	1.0								
(2)pl	structural constituent of cytoskeleton	0.8	0.6	1.1	1.1	1.1	0.8	1.2	1.1	1.2						
M6	structural constituent of myelin sheath	0.8	0.6	0.8	1.1	1.1	0.7	1.0								
CG17667	unknown	0.8	0.6	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9								
Nrx	transmembrane receptor	0.8	0.6	1.3	1.0	1.0	0.8	1.0								
CG11760	unknown	0.8	0.6	1.1	1.1	0.9	0.8	1.0	1.3	-1.1						
CG13379	unknown	0.8	0.6	0.5	0.4	0.6	0.7	0.9								
CG1442	RNA cap binding, translation initiation factor activity	0.8	0.6	1.1	1.0	1.4	1.7	1.3								
CG9601	nucleotide kinase	0.8	0.6	0.7	0.9	1.1	0.8	1.1	1.0	1.1						
mRpL44	structural constituent of ribosome	0.8	0.6	0.5	0.9	0.9	0.7	0.9	1.1	-1.1						
CG32306	unknown	0.7	0.6	1.3	1.3	1.1	0.8	1.1	-1.1	-1.1						
gtc	unknown	0.8	0.6	0.8	1.1	0.9	0.9	1.1								
CG3279	v-SNARE activity	0.7	0.6	1.1	1.3	0.9	1.1	0.9								
CG17265	unknown	2.0	0.7	0.4	1.0	0.9	0.8	3.0								
W	(apoptosis)	1.4	0.7	1.9	0.8	0.9	0.5	1.1	-1.1	-1.2						
CaMKII	calcium/calmodulin-dependent protein kinase	1.1	0.7	1.6	0.9	0.9	0.8	1.2								
CG3860	oxysterol	1.1	0.7	0.5	1.2	1.2	0.8	1.0	1.1	1.0						
Adf1	general RNA polymerase II transcription factor	1.0	0.7	1.1	1.1	0.9	0.6	1.1								
Arc70	RNA polymerase II transcription mediator	1.0	0.7	1.1	1.0	1.1	0.8	1.2								
CG15814	unknown	1.0	0.7	1.1	1.1	1.1	0.8	1.1								
Tre1	taste receptor, G-protein coupled receptor	1.0	0.7	0.4	1.2	0.4	0.9	1.2								
CG11811	guanylate kinase	0.9	0.7	0.9	1.4	1.0	0.7	0.9								
CG30190	unknown	0.9	0.7	0.8	1.1	0.9	0.8	1.0								
CG30190	unknown	0.9	0.7	0.8	1.2	0.9	0.8	1.3								
CG10711	unknown	0.9	0.7	1.0	0.8	0.9	0.8	0.9								
CG5823	ubiquitin conjugating enzyme	0.9	0.7	0.8	1.1	1.1	0.9	1.0	1.1	-1.2						
Ent1	equilibrative nucleoside transporter, nitrobenzyl-thioinosine-insensitive	0.9	0.7	0.8	1.0	1.0	0.8	1.1								
irc	GDP-fucose transporter, UDP-glucuronic acid transporter	0.9	0.7	1.3	1.1	0.9	0.8	0.9	1.2	1.0						
Vha44	hydrogen-transporting ATPase V1 domain	0.9	0.7	1.1	1.1	1.0	0.8	1.1								
CG32056	phospholipid scramblase, carrier	0.8	0.7	1.1	1.2	1.2	0.8	1.1	1.1	1.2						
Pbprp5	pheromone binding	0.8	0.7	0.5	7.0	0.9	1.1	1.4								
CG9636	unknown	0.8	0.7	0.9	1.2	1.1	0.9	1.1								
CG11807	(intracellular signaling cascade)	0.8	0.7	1.1	1.5	1.3	1.0	1.2								
CG13213	(carbohydrate metabolism)	0.8	0.7	1.0	1.6	1.1	0.9	1.0								
CG5385	unknown	0.8	0.7	1.2	0.9	1.0	0.9	1.1	1.1	-1.1						
CG8668	UDP-galactose beta-N-acetylglucosamine beta-1,3-galactosyltransferase	0.8	0.7	0.6	1.3	0.8	0.6	0.7								
alf2B-y	translation initiation factor	0.8	0.7	0.7	1.2	1.3	0.9	1.1	1.4	1.3						
CG13191	unknown	0.8	0.7	0.8	1.1	1.2	1.0	0.9								
NPC1	receptor	0.8	0.7	0.8	1.3	1.1	0.9	1.0								
CG9360	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0.8	0.7	0.9	1.1	0.8	0.8	0.9								
Eb1	microtubule binding	0.8	0.7	0.9	1.1	1.1	0.9	1.0								
CG11077	unknown	0.8	0.7	0.9	0.8	0.7	0.7	0.8	-1.1	1.3						
CG8928	unknown	0.8	0.7	0.9	1.4	1.1	0.8	1.0								
cup	translation regulator	0.8	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9								
blot	neurotransmitter transporter	0.8	0.7	1.0	1.1	1.1	1.1	1.1								
repo	RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.7	1.0	1.1	1.2	1.0	1.1								
Su(dx)	ubiquitin-protein ligase	0.8	0.7	1.1	1.4	0.9	0.9	0.9								
NexA	transmembrane receptor protein tyrosine kinase, semaphorin receptor	0.7	0.7	0.9	1.1	1.4	1.0	1.0								
CG8310	hydrogen-exporting ATPase activity, phosphorylative mechanism	0.7	0.7	0.5	1.0	1.0	1.0	1.1	-1.0	1.2						
CG4774	CDP-alcohol phosphatidyltransferase	0.6	0.7	0.9	1.1	1.2	1.0	0.9	1.1	-1.3						
rk	epidermal growth factor receptor binding	0.6	0.7	1.1	1.0	0.9	1.1	1.4								
MICAL-like	structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.7	0.8	1.4	1.1	0.8	1.1								
Rac1	Rho small monomeric GTPase	0.8	0.7	0.9	1.3	1.1	0.8	0.9								
CG10799	unknown	1.1	0.7	0.8	1.0	1.3	0.8	1.3								
CG15111	unknown	0.8	0.7	0.6	1.1	0.9	0.8	0.9	1.0	-1.2						
(l2)44Db	unknown	0.8	0.7	0.8	1.2	1.1	0.9	0.9	1.2	-1.0						
CG6686	transcription regulator	0.8	0.7	0.8	1.5	1.4	1.1	1.0	1.3	1.2						
Timp	metalloendopeptidase inhibitor	0.8	0.7	0.8	0.9	0.9	1.0	1.1	1.1	1.3						
CG2813	unknown	0.8	0.7	0.9	1.3	1.1	0.9	1.1	1.2	1.3						
CG9216	unknown	0.8	0.7	1.0	1.1	1.5	1.1	1.1								
CG10171	unknown	0.8	0.7	0.8	1.1	1.1	0.9	0.9								
bal	(vesicle-mediated transport )	0.8	0.7	0.8	1.1	0.9	0.9	1.1								
igs	transcription regulator	0.8	0.7	0.8	1.2	1.3	0.9	0.9								
CG7791	mitochondrial intermediate peptidase	0.8	0.7	0.8	1.1	1.2	1.1	1.3								
CG9917	unknown	0.8	0.7	1.1	1.3	1.0	1.0	1.1								
vap	Ras GTPase activator activity	0.8	0.7	1.4	1.4	1.2	0.8	1.0	-1.0	1.2						
CG3077	(intracellular signaling cascade)	0.9	0.7	1.1	1.1	1.3	0.8	0.8	1.1	1.4						

**Tabelle A2.4: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nur in der *sniffer* -Mutante reduziert ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.



diese Arbeit		Landis 2004								Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	s25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak
SK	small conductance calcium-activated potassium channel	1.5	0.9	1.0	1.5	1.0	0.8	1.2							
CG3249	nucleic acid binding, protein kinase A binding	1.4	1.1	1.0	1.6	1.2	1.0	1.3							
CG12190	transcription regulator	2.1	1.4	4.3	1.6	1.1	0.7	1.4							
hnpA	phosphoinositide phospholipase C	1.4	1.1	0.7	1.5	1.2	0.7	0.8	1.3	-1.6					
CG9759	unknown	1.6	0.9	1.5	1.4	0.7	2.5	4.9	-1.1	3.0					
V	tryptophan 2,3-dioxygenase	1.4	1.3	1.3	0.9	1.5	1.1	1.1	-1.1	1.6					
CG33691	unknown	1.9	0.7	1.7	1.1	1.7	0.8	2.0							
mle	RNA/DNA helicase	1.5	0.9	1.3	1.2	1.5	0.9	1.6			0.61	0.36	1.03	1.06	
CG3348	unknown	2.5	1.1	0.8	0.8	3.2	0.3	0.5	-1.2	-3.7	0.88	0.79	0.49	1.61	
E2f	E2F transcription factor	2.1	1.2	1.6	0.9	1.4	0.6	1.1							
I(2)D1424	translation initiation factor	1.4	1.1	1.0	1.0	1.4	0.9	1.2							
CG5863	pepsin A, cathepsin D	7.5	1.1	11.3	0.8	2.3	0.5	4.9							
CG4721	neprilysin, metalloendopeptidase	1.4	1.2	0.9	0.9	1.4	1.1	1.3							
CG4306	unknown	1.5	1.3	1.6	0.8	1.4	1.1	1.2							
CG3267	methylcrotonyl-CoA/- biotin- propionyl-CoA carboxylase	1.6	1.3	1.9	1.1	1.9	1.1	1.3	1.2	1.1					
CG11999	transmembrane receptor protein tyrosine kinase	4.0	2.6	3.7	0.8	1.9	0.8	1.3							
CG30007	unknown	3.0	0.8	1.7	0.7	1.9	0.6	3.5	1.0	1.8					
CG1628	L-ornithine transporter	1.9	1.1	0.9	0.8	1.4	0.9	1.3	-1.2	-1.4					
CG14731	unknown	4.6	1.2	13.0	0.9	2.3	0.8	3.0							
pAbp	poly(A) binding	1.9	1.3	1.2	0.4	1.5	0.9	1.2							
Ance-5	peptidyl-dipeptidase A	1.4	1.1	0.7	0.7	1.6	1.1	1.3	-1.5	1.4	0.44	0.42	1.36	0.63	
ome	dipeptidyl-peptidase IV	1.5	1.3	2.0	0.7	1.5	1.1	1.4							
CG14648	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	1.6	1.3	2.0	0.8	1.4	1.1	1.4							
Itf-1A	RNA polymerase I and II transcription factor	1.6	0.7	3.2	0.8	1.5	0.8	1.9							
CG9281	(ABC) transporter	2.3	1.0	2.1	1.1	1.7	1.1	2.3	1.3	-1.1					
CG6311	unknown	3.5	0.9	2.6	0.3	1.6	0.6	2.6			4.07	2.42	1.43	3.29	
CG16898	unknown	3.0	1.5	6.5	1.4	3.0	0.9	2.3	2.6	-1.0	9.10	4.43	1.53	1.45	
CG7705	unknown	1.5	1.0	2.1	1.3	1.5	0.9	1.1							
NaCP60E	voltage-gated sodium channel, voltage-gated calcium channel	1.7	0.9	2.3	0.7	1.5	0.4	0.6							
CG14934	alpha-glucosidase	1.9	1.9	1.3	1.9	1.1	1.3	1.1			3.18	3.45	3.60	1.45	
Jka	(JNK) cascade	1.6	1.4	1.5	1.4	0.9	0.9	1.1							
CG10912	unknown	8.6	2.8	7.0	2.1	1.2	3.5	6.5	1.7	2.5	1.10	1.16	0.91	0.30	G
Dpt	antibacterial humoral response	2.1	7.0	1.1	0.9	3.7	16.0	4.9	1.3	7.0					+G
DptB	antibacterial humoral response	1.4	8.0	0.9	0.7	2.8	9.2	1.7	5.4	93.9					+G
CG8112	sterol O-acyltransferase	1.4	1.5	2.0	1.2	2.0	1.5	1.4	2.0	3.0	2.15	2.06	1.86	0.79	
CG3999	Glycin dehydrogenase	3.7	2.3	0.3	0.7	8.0	2.0	3.0	1.2	1.3	4.18	4.57	1.36	0.33	
CG10184	threonine aldolase	1.5	1.6	0.9	0.9	2.1	2.0	1.9	1.0	1.6	0.79	0.98	1.11	2.40	I
CG4210	N-acetyltransferase	1.9	1.7	1.5	0.8	3.0	1.4	1.5	1.1	1.2					
CG15093	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase, phosphogluconate dehydrogen.	2.8	2.3	3.2	1.1	3.2	1.4	1.5							
CG3902	short-branched-chain-acyl-CoA dehydrogenase	1.6	1.7	1.5	0.8	1.5	1.4	1.3	1.1	1.3					
CG12825	unknown	2.0	2.6	2.0	1.3	1.6	1.5	1.3							G
fat-spondin	serine-type endopeptidase inhibitor, structural molecule	1.6	1.7	1.6	0.8	1.4	1.3	1.1	-1.3	1.0					G
Cyp9b2	Cyp P450	1.9	2.3	1.2	1.1	2.8	1.1	1.0			1.09	1.13	1.22	2.65	
Ef1y	translation elongation factor	1.7	2.0	1.7	0.9	1.7	1.1	1.0	1.1	1.3					
CG9780	unknown	1.9	2.3	1.5	0.8	1.6	1.2	0.9	-1.0	1.4					
CG9331	oxidoreductase, acting on the CH-OH group of donors	1.9	2.0	1.1	0.6	1.4	1.1	1.1	-1.4	-1.2					
CG6543	enoyl-CoA hydratase	1.5	1.7	1.5	0.9	1.4	1.2	1.1							
CG4302	glucuronosyltransferase	1.7	2.1	1.2	0.6	2.1	1.0	0.8							
CG3752	Aldehyd dehydrogenase	1.5	1.7	1.2	0.8	1.5	1.1	0.9	1.3	-1.1					
CG31673	glyoxylate reductase (NADP)	2.0	1.7	1.3	1.1	1.9	1.0	1.1							
CG17386	unknown	2.5	2.1	2.0	0.6	3.0	0.7	1.0							
CG15772	unknown	1.4	1.4	1.1	1.1	1.6	0.8	0.7							
CG11079	5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase	3.0	4.0	1.7	1.1	1.4	1.3	1.1	1.1	1.2					
CG7560	methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)	1.9	1.9	1.3	0.9	1.7	1.1	1.1			0.83	0.65	0.78	0.97	
Lsp16	oxygen transporter, nutrient reservoir	1.5	1.6	0.3	0.8	2.5	1.0	0.9	-11.0	-5.8	0.06	0.08	0.46	0.66	
ATPCL	ATP citrate synthase	1.4	1.4	0.9	1.0	1.6	1.3	1.3	-1.7	1.1					
I(3)IX-14	metalloendopeptidase	1.4	1.4	2.1	1.1	1.7	1.1	1.1	-1.8	-1.1					
CG4594	dodecenoyl-CoA delta-isomerase	1.6	1.7	2.0	0.9	1.9	1.2	1.2	1.4	1.2					
CG32495 /// G	glutathione synthase	1.9	1.9	2.1	1.1	1.4	0.9	0.9	1.4	1.3					
Cyp12d-1d	Cyp P450	34.3	14.9	36.8	0.8	2.1	0.9	1.3	1.3	1.2					
CG5560	unknown	2.3	2.3	3.7	2.3	4.0	1.6	1.2	1.3	1.0					
Reg-2	unknown	1.6	1.9	1.9	0.9	1.5	1.5	1.3			2.08	1.67	1.49	0.93	
GstE7	Glutathion S-Transferase	4.6	2.6	8.6	1.3	4.3	1.5	2.3			3.55	2.85	1.00	0.95	
GstE6	Glutathion S-Transferase	8.6	9.2	8.6	1.2	1.9	1.2	1.1	1.4	1.3	2.61	2.00	0.99	1.37	
Cyp9b1	Cyp P450	1.5	1.6	1.9	1.2	3.0	1.1	1.1	1.7	1.27	1.77	1.27	0.92	1.47	
Cyp6a23	Cyp P450	2.8	3.5	2.8	0.8	1.9	1.3	1.1	-1.2	1.3	1.66	1.46	1.67	2.23	
Cyp4p1	Cyp P450	7.5	9.8	9.8	1.3	1.6	0.9	0.9	1.4	1.4	2.40	2.18	1.25	2.20	
CG5999	glucuronosyltransferase	4.0	13.0	14.9	1.5	9.8	1.5	0.6	1.1	-1.1	7.07	4.40	4.43	14.16	
CG4784	structural constituent of cuticle	19.7	17.1	22.6	1.2	1.5	0.8	1.1	-1.9	1.7	1.50	1.78	1.56	0.88	
CG5955	UDP-Glc-Epimerase	1.6	1.6	2.6	0.8	1.6	1.4	1.2	2.1	1.4	2.70	1.85	1.86	1.22	
GstE1	Glutathion S-Transferase	2.1	2.1	2.3	1.2	2.6	1.1	1.1	6.5	3.6	9.76	5.89	1.28	1.31	
Cyp309a1	Cyp P450	3.5	4.3	4.0	1.3	9.2	2.0	2.8	3.25	2.80	4.44	1.21			
Ahcy13	Adenosylhomocysteinase	1.4	1.7	3.0	1.1	2.5	1.7	1.4	2.5	2.6	1.90	1.70	1.53	1.13	
CG1107	ribose phosphate diphosphokinase	3.2	2.1	8.6	0.6	1.6	1.9	3.0	4.1	3.4	3.25	2.80	2.47	1.35	
CG3590	adenylosuccinate lyase	1.6	1.6	4.0	1.1	2.5	1.6	1.6	3.3	2.8	2.75	2.19	1.98	1.15	
CG11089	phosphoribosylaminoimidazolecarboxamide formyltransferase/ IMP cyclohydrolase	1.5	1.7	3.7	0.8	1.7	2.6	2.3	3.8	3.6	7.63	6.60	3.16	1.26	
ade3	phosphoribosylamine-glycine ligase, phosphoribosylformylglycinamide cyclo-ligase, phosphoribosylglycinamide formyltransferase	2.0	2.0	5.7	0.8	1.9	2.6	2.5	5.1	2.7	9.87	7.94	4.64	1.38	
CG18522	oxidoreductase	2.8	3.5	4.6	1.7	4.9	1.1	0.9	2.1	-1.1	1.93	2.25	1.19	0.82	
dia	structural constituent of cytoskeleton	2.3	2.1	3.0	1.4	2.1	1.1	1.0							
Cyp12d1d	Cyp P450	4.0	6.1	17.1	2.0	2.5	0.9	0.9	1.2	1.1					
CG4880	unknown	1.9	2.0	2.3	1.6	1.5	1.1	0.9							
CG17352	LDL-rezeptor?	68.6	55.7	34.3	1.4	2.0	1.0	1.2							
Hrb87F	RNA binding	5.3	5.3	5.3	1.6	1.2	1.0	1.2							
CG3857	unknown	1.5	1.6	2.8	1.4	1.0	0.9	0.8	-2.7	-1.2					
CG13323	unknown	1.3	2.8	1.7	2.6	1.2	3.7	1.3	1.3	1.8					G
Cyp12c1	Cyp P450	1.5	1.4	2.1	0.9	5.7	1.2	1.1	-1.0	1.3					
Cyp309a2	Cyp P450	5.7	9.2	4.3	0.8	4.3	1.5	3.0	1.8	1.4	2.35	1.92	1.79	1.36	
CG8249	Glc/sugar porter	1.2	1.5	2.6	1.0	2.0	1.9	1.3	1.7	1.1	1.12	1.44	1.84	1.06	
Amy-d	alpha-amylase	0.6	1.4	2.5	0.8	1.4	5.3	1.7			1.19	1.38	0.76	0.43	
CG4500	long-chain-fatty-acid-CoA ligase	2.8	6.6	16.0	2.3	4.0	7.0	2.8	1.8	2.0					
ade2	phosphoribosylformylglycinamide synthase	1.3	1.5	3.5	1.0	2.3	1.5	1.1	4.4	2.9	5.13	3.19	1.86	0.86	
aug	formate-tetrahydrofolate ligase, methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase, methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NADP+)	1.2	2.0	1.7	0.9	2.0	2.1	1.4	2.8	2.3	2.48	2.49	2.75	0.97	
Nmdmc	methylenetetrahydrofolate cyclohydrolase, methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (NAD+)	1.4	2.1	9.8	0.8	2.5	2.3	1.5	4.8	3.8	13.37	8.85	2.54	1.63	I
CG9547	glutaryl-CoA dehydrogenase	1.3	1.9	1.5	1.0	2.6	2.0	1.5	2.0	1.6	2.72	3.55	2.98	0.94	
CG3011	glycine hydroxymethyltransferase	1.3	1.7	1.3	0.7	3.2	2.3	1.9	2.4	2.4	2.70	2.92	1.95	0.95	

Tabelle A2.5

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
AttB	antibacterial humoral response	0.4	2.3	1.6	0.7	2.3	7.0	1.4	3.2	6.0	1.40	1.00	1.88	3.42	I		
AttC	antibacterial humoral response	1.3	8.0	1.1	0.6	2.6	14.9	2.5	1.7	6.8					I+G		
CecC	antibacterial humoral response	5.3	2.5	7.0	0.9	2.3	8.6	12.1							I+G		
CecC	antibacterial humoral response	0.8	2.1	0.6	1.3	4.6	3.7	1.4									
OG1774	hydrolase activity, acting on ester bonds	1.1	1.4	1.1	1.1	1.4	1.6	1.2	1.2	1.2							
CG5793	carboxy-lyase, isomerase	1.1	1.4	0.9	0.6	1.5	1.4	1.1									
Lsp2	nutrient reservoir; oxygen transporter; carboxypeptidase A	0.8	1.4	0.4	0.5	4.0	2.5	1.3	-9.4	1.0	0.18	0.21	0.67	1.21			
Req-3	dihydropyrimidine dehydrogenase (NADP+), dihydroorotate dehydrogen.	1.4	2.5	3.7	1.1	2.1	1.7	1.1	1.6	1.4	2.05	2.68	1.01	0.82			
CG18547	oxidoreductase	1.4	2.0	1.1	1.1	2.8	2.0	1.2	1.4	1.6	3.13	2.87	1.73	0.55			
Got2	aspartate transaminase	0.9	1.4	1.1	0.9	1.6	1.3	1.0	1.3	1.4	1.85	2.06	2.15	0.97			
mdy	sterol O-acyltransferase, Asp/Lys-tRNA ligase	1.3	1.4	1.1	1.2	1.9	1.0	1.0									
Nurf-38	inorganic diphosphatase	1.3	1.6	1.1	0.9	1.6	1.1	0.9	-1.5	-1.2							
Myo31DF	myosin	1.3	1.4	1.7	1.4	1.6	1.3	1.2	1.1	1.3							
CG32365	unknown	1.2	3.0	1.1	1.9	2.3	1.6	0.7									
Cyt-b5-r	Cytochrome	1.2	1.6	1.3	0.7	1.4	1.3	0.9									
CG11844	unknown	1.1	1.4	1.1	1.1	1.5	0.9	0.6	1.3	1.3							
CG14645	unknown	0.4	2.1	1.7	157.6	7.5	8.0	1.9									
CG17836	regulation of transcription, DNA-dependent	1.3	1.5	1.4	1.5	2.3	1.4	1.2	1.7	1.5	2.20	2.18	1.12	1.11			
CG4363	unknown	0.3	5.7	0.5	1.9	0.3	12.1	0.7	-1.4	-1.5	1.40	1.27	1.12	0.59			
LvpH	Alpha-Amylase, Glucosidase	1.6	10.6	1.6	2.1	0.6	6.1	1.1	-1.6	-1.2	1.33	1.47	1.21	0.51			
CG18030	Trypsin, Chymotrypsin	0.2	16.0	1.5	3.5	0.6	24.3	0.2	-5.9	-2.9	0.06	0.10	0.30	0.03	G		
CG6483	Trypsin, Chymotrypsin	1.4	5.7	1.7	1.6	0.3	6.5	1.4	-2.3	-1.3	0.45	0.53	0.49	0.26			
CG5968	unknown	1.1	1.9	1.1	1.9	1.2	2.3	0.9	1.2	-1.2							
CG5399	unknown	1.1	8.6	4.9	2.1	0.7	9.2	1.3									
CG30360	Alpha-Amylase, Glucosidase	1.5	1.9	3.2	3.0	0.9	2.0	2.1			1.90	1.69	1.05	0.41			

**Tabelle A2.5: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nach O2-Stress und in der *sniffer* Mutante erhöht ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w/O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak	
(Z)efl	(HSP20-like chaperone Prot.Dom.)	0.6	1.7	1.9	0.6	1.0	2.3	0.8	7.0	2.9						
AttB	antibacterial humoral response	0.4	2.3	1.6	0.7	2.3	7.0	1.4	3.2	6.0	1.40	1.00	1.88	3.42		
CG9119	unknown	0.7	1.1	0.8	0.5	1.6	2.0	1.2	-1.8	1.2						
CG10680	unknown	0.8	0.9	0.8	0.6	0.8	1.0	0.9	-1.6	1.1	0.59	0.68	0.87	1.06		
CG5778	unknown	0.6	0.8	0.8	1.4	0.7	1.1	1.0	-1.3	1.5						
Rab14	GTPase	0.7	0.9	0.7	1.1	0.7	0.9	0.6	1.3	-1.2						
CG1681	glutathione transferase	0.7	0.8	0.8	1.0	0.7	1.3	1.2	-1.3	1.1	1.63	1.35	0.99	0.72		
Sodh-1	Sorbitol dehydrogenase	0.6	1.1	0.2	0.4	0.9	1.3	0.8	-1.8	1.2	1.39	2.17	2.88	0.85		
CG14400	unknown	0.7	1.0	0.3	0.8	0.9	1.1	0.7	-1.8	-1.2						
CG10516	unknown	0.6	0.8	0.1	0.7	1.1	1.1	0.8	-1.1	1.2	0.38	0.49	0.74	0.66		
CG13428	unknown	0.6	0.8	0.3	0.4	1.1	1.2	0.9	-1.0	-2.2	0.59	0.70	1.00	0.40		
Gapdh2	Glyceraldehyde 3 phosphate dehydrogenase	0.7	0.9	0.5	0.7	0.9	0.9	0.8	-1.2	1.3						
CG4461	(hsp-20 Prot.Dom.)	0.4	0.8	0.2	0.8	0.6	0.9	0.5								
Dat	aralkylamine N-acetyltransferase, arylamine N-acetyltransferase	0.7	0.8	0.5	0.8	0.6	0.8	0.7	-1.5	-1.2						
Pbprp2	pheromone binding; phenylalkylamine binding;	0.7	0.8	0.4	1.1	0.7	0.9	0.9	-1.6	1.1						
CG9427	unknown	0.5	0.8	0.5	1.0	0.3	0.8	0.5	-1.7	-1.1						
CG5177	trehalose-phosphatase	0.6	0.9	0.3	1.1	0.5	0.8	0.5	-1.5	-2.0	0.48	0.71	0.80	0.89		
CG5023	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.9	0.4	0.7	0.5	0.9	0.7	-1.8	-1.6	0.53	0.68	0.75	0.79		
CG16704	serine-type endopeptidase inhibitor	0.7	0.9	0.3	0.9	0.5	1.1	1.0	-1.6	1.8	0.48	0.60	1.20	0.99		
aro5	ion channel inhibitor	0.7	0.8	0.3	1.2	0.6	0.8	0.8	-1.5	1.5	0.56	0.49	0.98	1.15		
IM2	immune induced protein	0.7	0.8	0.6	1.1	0.5	1.1	0.8	2.1	2.1						
CG14109	unknown	0.7	0.8	0.6	0.9	0.5	1.1	0.9	1.7	1.6						
CG13145	calcium ion binding	0.7	0.8	0.6	1.1	0.5	0.4	0.4								
Myo2	myosin	0.7	0.9	0.6	1.0	0.6	0.8	0.7								
AP-2σ	synaptic vesicle coating, neurotransmitter secretion	0.7	0.8	0.6	1.1	0.6	0.8	0.7								
Adk-1	Adenylate kinase-1	0.7	0.8	0.6	1.1	0.7	1.0	0.8	1.3	-1.1						
DnaJ-H	unfolded protein binding (hsp.DnaJ Prot.Dom.)	0.9	0.8	0.6	0.9	0.6	0.8	0.9	1.1	-1.2						
CG15306	receptor binding (cell cycle)	0.1	1.9	0.1	0.7	0.7	7.0	0.5	-1.0	-1.4						
Vkg	collagen	0.6	0.8	0.4	0.7	0.6	1.1	0.8	-1.3	1.1	0.59	0.82	0.95	0.70		
CG5397	sterol O-acyltransferase, hydrolase	0.6	0.8	0.7	1.1	0.6	0.9	0.8	-1.3	1.0	0.57	0.72	1.16	0.93		
CG13422	glucosidase (antimicrobial defense)	0.5	0.8	0.3	0.6	0.6	1.3	0.9			0.42	0.68	1.18	1.04		
CG1648	unknown	0.8	0.8	0.5	0.6	0.5	0.9	0.9	-2.6	-1.9	0.32	0.43	0.35	1.14		
CG9914	structural molecule, oxidoreductase	0.6	0.9	0.2	0.5	0.6	1.4	0.9	-2.4	-1.0						
CG7695	unknown	0.6	0.8	0.3	0.7	0.5	1.5	1.1	1.1	1.4						
CG7738	unknown	0.7	1.2	0.7	0.5	0.7	1.5	0.8	-1.1	2.2						
Thor	antibacterial humoral response	0.6	0.9	1.1	0.7	0.4	1.2	0.8	2.0	1.2	2.88	2.31	1.46	1.47		
Op	tropomyosin binding	0.7	1.3	0.6	0.5	0.5	0.9	0.4			2.49	2.39	2.03	1.59		
CG12120	unknown	0.6	0.5	0.8	0.7	0.7	0.9	0.9	-1.6	-1.1						
Arf102F	GTPase	0.7	0.7	0.9	1.1	0.7	0.9	0.8			0.93	0.97	1.03	1.65		
CG2765	unknown	0.7	0.7	1.2	1.0	0.7	0.9	0.9			0.64	0.76	0.81	0.97		
Rh6	G-protein coupled photoreceptor	0.5	0.4	0.6	1.1	0.7	0.6	0.8			1.59	1.29	1.20	1.09		
CG7646	calmodulin binding	0.8	0.6	0.7	1.1	0.7	0.6	0.8								
cbx	ubiquitin conjugating enzyme	0.7	0.7	0.7	1.0	0.7	0.9	0.9								
CG1967	post-Golgi transport	0.5	0.5	1.3	1.1	0.4	0.9	0.8								
ROSS	metabotropic glutamate, GABA-B-like receptor	0.5	0.6	0.6	0.8	0.4	1.1	0.9	-1.3	1.2						
cgucalcn	Senescence marker protein-30 (Prot.Dom.)	0.6	0.5	0.4	0.8	0.7	0.9	1.0	-1.7	-1.5						
CG5798	ubiquitin-specific protease	0.5	0.6	0.7	1.4	0.4	0.7	0.6	1.5	1.0						
tolM	humoral defense mechanism	0.1	0.0	0.5	0.8	0.6	0.3	1.3	1.8	5.0						
CG16836	unknown	0.5	0.7	0.4	1.4	0.7	1.2	0.9	-1.2	1.6						
CG5080	unknown	0.7	0.7	0.7	0.9	0.7	1.2	1.1	-1.0	1.7						
Obp56h	odorant binding	0.4	0.5	0.2	0.8	0.5	1.3	1.3								
Obp18a	odorant binding	0.7	0.7	0.5	0.9	0.5	0.8	0.8								
CG2016	unknown	0.2	0.2	0.3	1.0	0.6	0.7	0.7								
CG16826	unknown	0.0	0.1	0.0	2.3	0.4	17.1	1.1	-1.4	-1.0						
CG1678	unknown	0.0	0.1	0.0	1.9	0.4	22.6	0.9								
Acyp2	Acylphosphatase 2	0.6	0.7	0.5	1.1	0.4	0.8	0.7	1.0	-1.2						
CG13779	peptidase (proteasome)	0.6	0.7	0.4	1.4	0.6	0.8	0.7			1.61	1.41	0.81	1.02		
CG11211	mannose binding	0.4	0.3	0.3	1.2	0.7	0.8	1.1	-1.0	-1.2	0.60	0.71	1.31	1.13		
CG7829	chymotrypsin, trypsin	0.3	0.2	0.3	1.1	0.7	0.8	1.3	1.2	-1.2	0.63	0.77	0.90	0.97		
Obp56g	odorant binding	0.6	0.6	0.3	1.2	0.5	0.8	0.8	-1.5	-1.0	0.65	0.74	0.85	1.12		
CG14661	unknown	0.6	0.5	0.4	0.9	0.6	1.0	1.1	-1.7	-1.4	0.32	0.42	0.96	0.86		
Cyp4d21	Cyp P450	0.5	0.5	0.3	0.8	0.7	1.2	1.2	-1.6	-1.4	0.21	0.32	1.07	0.93		
CG10560	unknown	0.4	0.4	0.6	1.1	0.7	0.8	0.9	-2.1	-1.3	0.47	0.59	0.73	1.19		
Obp56e	odorant binding	0.5	0.5	0.3	1.2	0.5	0.9	1.1	-1.4	1.2	0.52	0.45	0.63	0.66		
JpnC25D	calmodulin binding	0.6	0.6	0.4	1.1	0.7	0.7	0.6			0.43	0.60	0.66	0.88		
CG6421	unknown	0.7	0.7	0.6	1.1	0.6	0.9	0.8			0.56	0.64	1.17	0.97		
fit	unknown	0.1	0.0	0.0	0.3	0.4	0.4	1.4	-1.4	-2.2	0.12	0.16	0.42	1.04		
CG7409	unfolded protein binding (hsp20-Prot.Dom.)	0.5	0.7	0.3	0.7	0.6	0.5	0.4	1.1	-2.9						
CG9436	aldehyde reductase	0.6	0.7	0.6	0.7	0.6	0.8	0.8	-1.4	-1.1						
smP-30	Senescence marker protein-30 (Ca-binding)	0.5	0.4	0.4	0.6	0.7	0.9	1.3	-1.4	1.1	1.52	1.73	1.26	0.65		
CG4950	receptor	0.5	0.3	0.4	0.5	0.6	0.8	1.2	-1.2	1.1	0.61	0.55	0.96	0.87		
CG16756	lysozyme	0.6	0.6	0.4	0.6	0.5	0.9	0.9	-2.0	-1.1	0.46	0.55	0.91	0.90		
yellow-e	unknown	0.4	0.7	0.1	0.4	0.7	1.4	0.9	-2.2	-1.3						
CG4288	high affinity inorganic phosphate:sodium symporter	0.7	0.6	0.6	0.7	0.7	0.8	0.9	-1.3	-1.1						
Hsp70Bc	heat shock protein	0.1	0.3	0.5	0.6	2.3	1.9	1.1	2.3	4.4	27.46	16.19	1.45	1.65		
CG9497	unknown	0.8	0.6	0.5	0.7	0.8	0.6	0.8	-2.1	-1.7	0.88	0.55	1.13	0.99		
CG12656	unknown	0.8	0.7	0.4	0.7	0.9	0.9	0.9	-1.7	-1.7	0.60	0.68	0.99	0.72		
CG7418	unknown	0.9	0.7	0.4	0.7	0.6	1.0	1.2	-12.7	-1.5	0.66	0.80	0.81	0.66		
CG9747	acyl-CoA delta11-desaturase, stearoyl-CoA 9-desaturase	0.8	0.7	0.5	1.1	0.6	1.2	1.1	-2.8	-1.2	0.28	0.43	0.66	0.79		
Pu	GTP cyclohydrolase I	0.8	0.8	0.5	1.1	0.7	0.7	0.8	-1.1	1.2	0.48	0.60	0.72	0.94		
CG4000	unknown	0.8	0.7	0.5	0.9	0.5	0.4	0.4	-1.6	-5.6	0.53	0.88	0.94	0.92		
CG14277	unknown	0.8	0.6	0.5	1.1	0.6	0.7	0.9	1.2	-2.6	0.82	0.72	0.94	0.45		
igl	calmodulin binding	1.0	0.7	0.8	1.2	0.7	0.6	0.8								
Cct2	choline-phosphate cytidylyltransferase	0.8	0.7	0.5	0.9	0.6	0.8	0.9	-1.0	-1.3						
Dsk	neuropeptide hormone	0.9	0.7	0.8	1.1	0.6	0.8	1.1								
Dms	neuropeptide hormone	0.9	0.6	1.3	1.1	0.7	0.8	1.1	1.0	1.2						
CG30118	unknown	1.5	0.7	1.5	0.7	0.5	0.9	2.0								
CG15202	unknown	0.7	0.6	0.4	1.1	0.5	0.8	0.9	-1.7	-1.1	0.27	0.47	0.72	0.70		
Pdp1	transcription factor	1.2	0.7	0.8	0.6	0.6	0.8	1.5								
Drs	ion channel inhibitor (antimicrobial defense)	1.1	0.7	0.9	0.7	0.4	1.1	1.7	2.3	3.8						
Ppn	serine-type endopeptidase inhibitor	0.9	0.6	0.8	0.7	1.0	1.0	1.2								
scylla	unknown	0.9	0.5	1.1	0.6	0.9	0.8	1.2			1.61	1.29	1.08	1.27		
Atpg	Na pump α subunit	1.4	0.7	1.2	0.7	0.8	0.9	1.5	-1.1	-1.6	0.68	0.90	0.82	0.92		

**Tabelle A2.6: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nur in der *sniffer*-Mutante. Gene, deren Transkription nach O2-Stress und in der *sniffer*-Mutante verringert ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.



diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s0/cs8	s25/cs25	s02/cs8	wf02	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
ide	insulysin	0.8	0.9	0.7	1.1	1.5	1.1	0.9									
CG3523	fatty-acid synthase	1.2	1.3	0.7	1.1	1.7	1.1	1.1									
CG1416	unknown	0.8	0.8	0.7	1.2	1.9	1.0	1.1									
CG7966	unknown	1.0	0.9	0.6	0.9	1.5	1.2	1.2	-1.3	-1.3							
Ugt86Da	glucuronosyltransferase	0.8	0.9	0.7	1.1	1.5	1.1	1.1	-1.4	-1.2							
CG1407	metal ion binding	0.7	0.9	0.7	1.5	1.7	0.9	0.9	1.2	-1.1							
e	beta-alanyl-dopamine synthase	0.9	1.1	0.6	0.9	1.6	0.8	0.8	-1.1	1.4							
Ance-5	peptidyl-di-peptidase A	1.4	1.1	0.7	0.7	1.6	1.1	1.3									
Aats-asn	asparagine-tRNA ligase	0.9	0.8	0.6	0.9	1.5	1.0	1.1	-1.5	1.4	0.44	0.42	1.36	0.63			
CG17904	nucleotide binding	0.8	0.8	0.6	1.1	1.6	0.9	0.9	1.1	1.2	2.02	2.02	1.40	1.83			
Prat2	amidophosphoribosyltransferase	1.0	0.9	0.3	1.1	2.1	1.3	1.1	1.4	1.2	2.25	1.89	1.34	2.08			
elF-4G	translation initiation factor	0.9	0.7	0.9	1.0	1.4	0.9	0.9									
Mad	RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.7	1.1	1.1	1.5	0.9	1.1									
CG10395	unknown	0.8	0.7	1.3	2.0	1.7	0.9	1.0									
CG3107	metalloendopeptidase	0.8	0.7	0.7	1.1	1.9	0.8	0.8									
CG6322	pre-mRNA splicing factor	0.9	0.6	1.1	1.1	1.4	0.7	1.2									
CalpA	calpain	1.1	0.6	1.1	1.5	1.7	0.8	1.2	1.3	1.4							
CG18604	unknown	0.9	0.6	0.9	1.4	1.5	0.7	1.0									
CG1136	unknown	0.7	0.4	0.6	1.4	1.5	0.9	1.2	-1.0	1.2							
Grp1	ARF guanyl-nucleotide exchange factor	1.1	0.2	0.2	1.4	1.9	0.3	1.3									
sg	transcription factor	4.3	0.2	7.0	0.5	1.7	0.2	8.6									
CG4502	ubiquitin conjugating enzyme	0.7	0.4	2.0	1.1	2.0	0.8	1.2									
CG12744	nucleic acid binding	0.6	0.4	0.3	2.6	2.0	0.7	1.2									
hlt	ATP-dependent RNA helicase	0.8	0.3	1.3	1.2	2.1	0.5	1.1	1.1	1.1							
CG31954	Trypsin, Chymotrypsin	0.5	0.3	0.8	1.3	2.3	0.7	1.1			0.22	0.46	1.23	1.40			
CG16718	unknown	0.9	0.6	0.7	1.3	1.7	0.7	1.1			0.54	0.50	0.78	0.71	G		
Dom	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	0.5	1.1	1.3	1.5	0.9	1.6									
CG11819	unknown	1.3	0.7	1.4	1.1	1.6	0.9	1.7	1.2	1.4					HC		
CG33691	unknown	1.9	0.7	1.7	1.1	1.7	0.8	2.0									
P3K21B	phosphoinositide 3-kinase regulator	1.4	0.5	1.6	0.9	1.6	0.6	2.1			0.94	0.82	1.25	1.89			
CG6876	pre-mRNA splicing factor	1.0	0.7	0.7	1.3	1.7	0.8	1.0	1.2	1.3	1.59	1.14	1.20	1.00			
CG14329	unknown	0.9	0.6	1.1	1.1	1.7	0.7	1.0	-1.1	1.2	1.64	0.99	1.30	1.17			
CG6841	pre-mRNA splicing factor	1.0	0.7	1.2	1.3	1.6	0.9	1.2	1.1	1.2	1.55	1.42	1.38	1.08			
CG5273	single-stranded DNA binding	0.7	0.7	0.7	1.3	1.7	1.0	1.0	1.2	1.2	1.71	1.76	1.22	1.10			
CG9363	glutathione transferase	0.8	0.7	0.7	1.1	1.4	1.4	1.2			2.29	1.64	2.19	1.16			
elF-2β	translation initiation factor	0.9	0.7	0.7	0.9	1.7	0.9	1.1	1.6	1.4	2.50	1.75	1.19	1.71			
CG10420	unknown	0.9	0.6	1.1	1.2	1.6	0.8	1.1	1.8	1.0	3.79	2.53	1.35	9.51	G		
Cyp4e3	Cyp P450	0.9	0.5	1.6	1.0	2.8	0.8	1.3	3.6	1.2	3.89	1.75	0.13	0.91			
CG7033	chaperone	0.9	0.7	1.1	1.4	1.7	1.0	1.1	1.5	1.5					HC		
CG8258	chaperone	0.7	0.8	0.9	1.2	1.5	1.1	0.9	1.2	1.3							
CG5525	chaperone	0.7	0.8	1.0	1.0	1.5	1.0	0.9									
CG12736	protein-synthesizing GTPase	0.7	0.8	0.9	1.2	1.5	0.9	0.9	1.2	-1.2							
CG4588	receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.5	0.9	1.1	0.8	1.4	1.1	0.8									
CG1979	unknown	0.5	0.8	0.7	1.1	1.7	1.0	0.8	1.1	-1.4							
CG15347	unknown	0.5	0.8	0.6	1.1	2.8	1.6	1.0	-1.3	-1.3							
β	structural constituent of cytoskeleton	0.3	0.3	1.0	2.0	3.0	0.8	1.1									
CG31694	hydrolase activity, hydrolyzing N-glycosyl compounds	0.7	0.8	0.8	1.1	2.1	0.9	0.9	1.4	1.1	1.33	1.64	1.22	1.26			
CG15784	unknown	0.5	0.9	0.9	1.0	2.3	1.5	0.9	2.9	2.9	3.39	3.29	1.65	1.95	G		
hgo	homogentisate 1,2-dioxygenase	0.5	0.8	0.8	0.7	2.5	1.9	1.1	1.7	1.1	1.95	2.28	2.43	0.79			
Tom34	carrier (mitochondrial)	0.6	0.6	1.0	1.5	1.6	0.9	1.0	1.3	1.4							
CG6908	unknown	0.6	0.7	1.1	1.3	1.6	0.9	0.9									
Hop	chaperone	0.7	0.6	0.8	1.5	1.9	1.1	1.1									
Plp31F	protein tyrosine phosphatase	0.7	0.6	0.7	1.3	1.9	1.3	1.1									
mRpL5	structural constituent of ribosome	0.5	0.5	0.6	1.6	1.5	1.0	0.9									
GstE3	glutathione transferase	0.5	0.5	1.1	1.2	1.5	0.9	1.1	1.3	-1.0							
CG10805	unknown	0.4	0.5	0.7	1.7	2.6	1.4	1.0									
CG11123	RNA binding	0.4	0.5	0.8	1.5	1.9	1.0	0.9	1.2	1.1							
sut1	sugar porter, glucose transporter	0.4	0.5	1.1	1.2	1.5	1.4	1.2									
CG33116	RAB-protein geranylgeranyltransferase	0.6	0.5	0.5	1.1	1.4	0.7	0.8	1.1	1.3							
mod	DNA binding, RNA binding	0.7	0.7	0.9	1.1	1.7	1.1	0.9			1.21	1.12	1.06	1.92			
GstD9	glutathione transferase	0.6	0.6	1.5	1.4	2.0	0.9	0.9	2.3	1.2	2.97	2.21	1.63	3.43			
CG7130	chaperone	0.5	0.6	0.8	1.0	2.0	1.5	1.1	1.9	1.7	5.30	3.18	1.00	1.36			
CG2064	oxidoreductase	0.5	0.4	0.7	1.0	3.0	0.9	1.5	1.8	1.6	5.96	4.54	2.18	3.68	I		
CG6272	protein heterodimerization	0.7	0.5	0.9	1.1	1.5	1.1	1.5	1.7	1.4	1.57	1.46	0.93	1.05			
CG9772	(ubiquitin ligase complex)	0.4	0.5	0.7	1.1	1.5	1.3	1.4	1.2	1.1	2.18	1.84	1.85	1.76			
CG14907	unknown	0.6	0.4	0.7	0.3	4.0	1.3	2.1			2.73	1.51	1.53	2.07	G		
CG12505	unknown	0.7	0.4	1.5	1.1	5.7	1.4	2.5							G		
Cct5	chaperone	0.4	0.7	0.6	1.4	2.6	1.3	0.9	1.6	1.7							
Hsp26	heat shock protein	0.1	0.3	0.3	0.7	1.4	1.7	0.7	2.5	5.6	3.29	2.78	1.06	0.99			
hsp22	heat shock protein	0.1	0.3	0.2	1.0	4.6	2.8	0.7	2.7	1.8	4.90	3.21	1.28	1.48			
ImpL3	L-lactate dehydrogenase	0.2	0.1	0.2	1.0	3.7	1.4	1.7	2.7	1.9	8.05	6.97	1.51	2.53			
CG14906	unknown	0.5	0.3	0.6	1.4	2.6	1.1	1.4	1.7	1.6	2.01	1.80	1.69	1.23			
AttA	antibacterial humoral response	0.1	0.1	0.2	0.8	2.3	2.3	1.4	2.9	4.7	1.34	0.87	1.42	2.93	HC		
snf	shifter	0.1	0.2	0.1	0.9	1.6	1.2	0.9	1.5	1.5	1.60	1.37	1.09	0.92			
glob1	oxygen transporter	0.6	0.7	0.6	1.0	2.3	1.1	1.0	2.3	1.5	2.23	1.54	1.19	0.90			
CG3476	camitine/acyl carnitine carrier	0.4	0.4	0.6	1.1	1.9	1.1	1.2	2.1	1.2	2.53	2.03	1.12	1.30			
CG3397	oxidoreductase (voltage-gated potassium channel complex)	0.1	0.1	0.1	0.9	1.6	1.3	1.0	2.1	1.2	2.59	2.36	1.59	0.90			
CG1882	hydrolase	0.4	0.4	0.6	1.1	1.5	1.1	0.9	2.1	-1.2	1.78	1.90	1.18	1.76			
CG3714	nicotinate phosphoribosyltransferase	0.3	0.4	0.3	1.2	1.7	1.1	1.1			1.65	1.25	1.17	0.98			
CG15019	unknown	0.7	0.7	0.7	1.2	1.6	0.9	0.9			1.68	1.73	1.45	1.15			
CG5290	unknown	0.5	0.5	0.5	1.3	1.9	0.9	0.9			1.78	1.54	0.84	0.83			
Aats-trp	tryptophan-tRNA ligase	0.5	0.4	0.4	1.2	1.7	0.8	1.1	1.4	1.2	2.06	1.78	1.05	1.64			
Hml	structural molecule	0.6	0.5	0.4	1.1	1.4	0.9	1.2	-1.4	-1.3	0.70	0.66	1.14	0.76			
CG18779 /// Lc	structural constituent of larval cuticle	0.4	0.4	0.2	1.4	2.0	1.1	1.0	-1.3	-1.2	0.43	0.97	1.05	0.64			
Cyp6a21	Cyp P450	0.6	0.7	0.6	1.4	1.7	1.2	1.0	-1.6	-1.2							
CG5909	serine-type endopeptidase	0.5	0.7	0.7	1.1	1.7	1.9	1.1	1.1	1.2					G		
CG1344	protein kinase	0.6	0.5	0.6	1.1	1.6	0.8	0.9									
CG12007	RAB-protein geranylgeranyltransferase	0.6	0.4	0.5	1.9	1.6	0.9	1.1									
kraken	serine hydrolase	0.7	0.6	0.6	1.0	1.4	1.1	1.3	1.4	1.2							
tre11	endodeoxyribonuclease	0.5	0.4	0.4	0.8	2.6	1.2	1.0	1.4	1.2							
LanA	structural molecule	0.6	0.4	0.5	1.3	1.5	0.9	1.1	-1.2	-1.1							
ninaG	oxidoreductase	0.4	0.4	0.6	1.1	1.5	1.3	1.0									
CG33123	leucine-tRNA ligase	0.3	0.3	0.4	1.3	2.1	0.9	1.2									
CG5391	unknown	0.0	0.1	0.1	0.8	1.7	3.0	1.2	1.2	1.3							
CG11909	alpha-glucosidase	0.0	0.0	0.0	0.9	1.7	1.7	1.2	-1.2	1.3							
CG17327	unknown	0.8	0.7	0.7	1.1	1.5	1.0	1.1	1.7	1.1	2.40	1.81	0.99	1.59			
CG5646	carrier (mitochondrial)	0.8	0.7	0.7	1.1	1.6	1.1	1.2	1.3	1.1	1.94	1.46	1.03	1.11			
CG11407	long-chain fatty acid transporter	0.7	0.8	0.7	1.4	2.3	1.0	0.9	-1.6	-1.3							
CG8549	unknown	0.7	0.8	0.6	1.2	1.7	0.9	0.9	-1.1	1.5</							

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s0/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak		
CG6124	structural molecule (cell-matrix adhesion)	0.6	0.5	0.6	1.0	1.4	1.1	1.3	1.4	1.4	2.38	1.90	1.53	1.75			
CG3699	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0.7	0.9	0.4	0.5	1.4	1.5	1.2	1.4	2.3	1.89	1.51	1.20	0.97			
Jafrac1	thioredoxin peroxidase	1.1	1.3	0.7	0.9	1.5	1.0	0.9	1.3	1.3	1.66	1.46	0.92	1.20			
Odp99b	odorant binding	0.8	1.3	0.3	1.3	2.3	1.5	0.9	-3.3	-4.5	0.42	0.46	0.52	0.85			
Prx2540-2	non-selenium glutathione peroxidase	0.8	0.7	2.1	0.9	1.5	1.5	1.4	1.5	1.3	2.00	1.71	1.19	0.97			
CG15493	unknown	1.1	0.7	4.3	1.1	2.3	1.0	1.4	3.2	2.1	1.78	1.48	1.10	0.94	G		
CG12566	unknown	0.8	0.7	1.6	1.4	2.5	0.9	1.1			1.55	1.54	1.27	1.94			
CG8526	lysophospholipase, asparaginase	1.0	0.7	1.7	1.5	1.9	0.9	1.4									
CG11665	monocarboxylic acid transporter	0.9	0.7	0.8	1.4	1.6	1.0	1.1									
Gap1	Ras GTPase activator	0.9	0.7	0.8	1.9	2.0	0.9	1.1									
CG9311	protein tyrosine phosphatase	0.8	0.7	1.0	2.0	2.3	1.0	1.4									
CG18673	hydro-lyase	0.1	0.2	0.0	3.0	2.6	2.8	2.8									
CG9317	organic cation porter	0.3	0.2	0.3	2.1	2.1	0.6	0.9									
CG17324	UDP-glycosyltransferase	0.3	0.4	0.1	3.0	2.6	1.4	1.1	-1.4	1.9							
CG12424	unknown	0.7	0.4	0.5	1.5	1.5	0.7	1.0									
CG12404	oxidoreductase	0.7	0.6	1.1	2.6	1.5	0.7	0.9	1.1	-1.3							
CG32479	ubiquitin-specific protease	0.7	0.3	1.1	1.6	1.4	0.7	1.3									
CG13891	unknown	0.6	0.2	3.0	1.9	1.6	0.2	1.0									
CG11825	unknown	0.7	0.7	2.5	1.7	4.6	1.9	1.7	2.1	1.3	3.28	1.83	1.24	1.56			
CG11796	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	0.5	1.0	1.4	1.5	4.0	2.1	1.1	2.5	1.3	2.47	2.75	2.38	1.05			
CG8206	unknown	0.7	0.8	1.6	1.6	1.4	1.1	0.9	2.7	1.7	2.00	2.00	1.20	0.94			
Rpb10	DNA-directed RNA polymerase	0.7	0.8	0.9	1.4	1.2	1.0	0.9	1.5	1.2							
CG31152	unknown	0.7	0.8	1.3	1.5	1.3	1.1	0.9									
tk	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.8	0.7	1.5	0.9	0.9	0.8	1.1	1.3							
CG15282	unknown	0.7	0.8	0.8	1.5	0.9	1.1	1.0	-1.3	1.2					G		
Uba1	ubiquitin activating enzyme	0.7	0.9	0.8	1.5	1.5	1.1	0.9			1.48	1.66	1.03	1.34			
Ttllb	general RNA polymerase II transcription factor	0.7	0.8	1.0	1.6	1.5	1.1	1.1									
CG9297	calmodulin binding	0.7	0.9	0.6	1.4	0.9	0.7	0.5	1.0	-1.9							
jsk	JUN kinase, MAP kinase	0.7	0.7	0.7	1.5	0.9	0.7	0.7	1.1	1.1							
Arc-p34	structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.7	0.9	1.5	1.5	1.1	1.0									
CG13947	unknown	0.2	0.1	0.3	1.4	0.4	1.3	1.3	1.6	2.9	0.86	1.06	2.77	0.98			
CG7299	unknown	0.7	0.6	0.7	1.5	0.7	0.8	1.0			0.65	0.99	1.51	1.00			
Adcf-A	adenosine deaminase	0.5	0.5	0.7	1.5	1.2	1.0	0.9			0.54	0.52	0.82	0.70			
CG8147	alkaline phosphatase	0.5	0.4	0.1	1.5	0.9	0.6	0.8	-2.2	-1.9	0.08	0.15	0.08	0.86			
CG7628	phosphate transporter	0.7	0.5	0.5	1.4	0.9	0.8	1.1			0.68	0.61	0.72	0.77			
CG14464	unknown	0.4	0.5	0.4	1.5	0.9	0.8	0.8	1.2	1.1	0.91	0.64	0.83	0.93			
CG7220	ubiquitin conjugating enzyme	0.4	0.5	0.4	1.5	1.1	0.8	0.7	-1.3	-1.1							
tbl	structural constituent of cytoskeleton	0.6	0.7	0.7	1.4	0.9	0.9	0.8	1.4	1.2							
p120ctn	(Adherens junction protein p120)	0.6	0.6	0.6	1.5	1.0	0.8	0.8									
(3)01239	co-chaperonin	0.6	0.6	0.7	1.5	1.1	0.8	0.8	1.4	1.2							
Mlc-c	structural constituent of cytoskeleton	0.6	0.7	0.5	1.4	1.1	1.1	1.1									
CG9996	unknown	0.5	0.6	0.4	1.7	1.3	1.1	0.9									
CG13751	unknown	0.5	0.7	0.4	1.4	0.9	1.1	0.8	1.0	1.4							
Ics	unknown	0.1	0.1	0.1	2.3	0.5	1.6	0.9	-1.2	1.2							
Def	antibacterial humoral response	0.2	0.4	0.3	1.7	1.4	4.3	2.0	1.6	10.4					HC		
CG10126	calcium ion binding	0.3	0.4	0.5	1.5	1.3	1.2	0.9	1.5	1.4							
CG8055	carrier	0.7	0.7	0.7	1.5	1.0	0.9	0.8	1.3	1.2	1.65	1.07	0.99	1.09			
CG3920	unknown	1.1	0.7	0.5	1.9	1.1	0.9	0.9	1.0	-1.2							
Dnz1	unknown	0.8	0.6	0.7	1.4	1.2	0.8	1.0									
nes	unknown	0.9	0.7	0.7	1.4	1.2	0.9	1.0									
Ddc	aromatic-L-amino-acid decarboxylase	0.7	0.8	0.5	1.4	0.8	1.0	0.9							HC		
sqh	calmodulin binding	0.7	0.8	0.6	1.5	0.9	1.0	0.9	1.3	1.8							
Act88F	structural constituent of cytoskeleton	0.2	1.1	0.2	3.5	0.7	1.6	0.3	-1.2	3.2	0.65	0.85	0.93	1.03	I		
CG13328	(mitotic chromosome condensation)	0.9	0.9	0.7	1.6	0.8	0.8	0.7	-1.2	-1.6	0.67	0.68	0.80	0.91			
Mdh	malate dehydrogenase (oxaloacetate-decarboxylating) (NADP+)	0.9	0.8	0.7	1.5	1.1	0.7	0.7	-1.7	-1.0							
emb	nuclear export signal receptor	0.8	0.8	0.5	1.5	1.3	1.0	0.8									
CG3960	structural constituent of cytoskeleton	1.0	0.8	0.6	1.5	1.3	1.1	1.3									
CG15099	unknown	0.8	0.8	0.7	1.5	0.9	0.9	1.0									
CG11791	unknown	0.8	0.8	0.7	1.5	1.1	0.9	1.0									
GAP	structural constituent of cytoskeleto	0.8	0.8	0.7	1.6	1.3	1.1	1.0									
CG11550	transporter	0.9	0.7	1.3	1.7	1.1	0.9	1.1			0.64	0.36	0.68	1.06			
Pabp2	poly(A) binding	0.9	0.6	1.4	1.5	1.2	0.9	1.3							G		
klar	ATPase	0.9	0.6	0.9	1.5	1.3	0.9	1.1									
CG14685	unknown	0.9	0.7	1.1	1.4	1.2	0.8	1.2									
CG5319	transcription regulator	0.9	0.7	1.1	1.4	1.0	0.7	0.9									
BTub85D	structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.7	0.9	1.7	1.3	0.9	1.1	1.2	1.1							
CG5969	unknown	0.7	0.7	0.6	1.6	1.1	0.9	1.0									
CG1561	unknown	0.8	0.7	0.8	1.5	1.2	0.8	0.9	-1.0	1.2							
CG7565	chitinase	0.8	0.7	0.9	1.4	1.3	0.8	0.9	-1.2	-1.2							
Dfd	RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.7	0.8	1.4	1.1	0.9	1.1									
Rab1	Rho small monomeric GTPase	0.8	0.7	0.8	1.4	0.9	0.9	0.9	1.1	1.2							
CG2269	unknown	0.9	0.7	0.8	1.4	0.9	0.7	1.1									

**Tabelle A2.7: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nach O2-Stress erhöht und in der *sniffer* -Mutante verringert ist. Legenden siehe Seite 146 und 161.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
Vha14	hydrogen-exporting ATPase, phosphorylative mechanism	1.3	1.4	1.0	1.2	0.7	0.9	0.8								
Zeelin1	(muscle thick filament assembly)	1.1	1.4	1.3	0.8	0.7	1.0	0.8								
Pmm	structural constituent of cytoskeleton, motor activity	1.1	1.6	1.0	0.8	0.6	1.1	0.9	-1.1	1.3						
Akap200	protein kinase A anchoring	1.1	1.5	0.9	1.0	0.6	1.0	0.8	-1.3	1.1						
Wp20	structural constituent of cytoskeleton	1.3	1.9	1.1	1.1	0.7	1.4	1.0	1.9	1.3						
capz	general RNA polymerase II transcription factor	1.5	1.4	1.6	1.1	0.4	0.8	0.9								
Acp32CD	hormone	1.0	3.7	4.3	1.1	0.1	4.6	1.1	1.1	-3.3						
GstS1	glutathione transferase	1.1	1.4	1.5	1.0	0.7	1.6	1.3	1.1	-1.6						
CG9029	unknown	1.3	13.9	2.1	0.8	0.4	13.9	1.1	-1.0	-2.5						
CG4439	leucyl aminopeptidase	1.3	6.1	2.3	0.6	0.4	7.5	1.2	1.2	-2.1						
Acp95EF	unknown	1.9	12.1	4.0	0.9	0.0	137.2	21.1	-1.1	-1.5						
Mst57Db	unknown	1.5	5.3	3.2	0.8	0.3	8.6	2.1	-1.4	-1.2						
Cyp4g1	Cyp P450	2.3	45.3	0.9	0.8	0.1	64.0	4.9								
LysD	lysozyme	1.0	2.3	2.0	0.9	0.5	2.5	1.1								
CG18628	unknown	1.1	181.0	1.6	0.8	0.0	194.0	1.2								
CG6372	leucyl aminopeptidase	0.3	9.8	0.5	0.8	0.3	9.8	0.3	1.2	-1.6						
Acp70A	hormone	4.6	5.7	9.8	0.8	0.4	6.1	3.0	-1.1	-1.8	0.77	0.65	0.86	1.05		
31Try	trypsin	1.1	78.8	1.6	0.9	0.0	294.1	1.1	-1.2	-1.4	0.80	0.86	0.72	0.49		
CG32919	unknown	0.5	3.7	1.7	0.8	0.4	13.9	1.5	-1.7	-1.2	0.55	0.44	0.79	1.09		
Acp53Ea	hormone	0.3	59.7	0.4	0.8	0.2	48.5	0.8	-1.8	-1.2	0.53	0.54	0.88	1.28		
Acp36DE	hormone	1.0	29.9	1.7	0.8	0.2	59.7	1.4	-2.6	-2.0	0.45	0.52	0.61	1.05		
CG6467	serine-type endopeptidase	1.1	45.3	2.5	0.8	0.1	52.0	1.4	-4.0	-2.1	0.49	0.62	0.60	0.32	G	
CG10472	serine-type endopeptidase	0.8	2.6	0.9	0.9	0.5	2.5	0.8	-4.0	-4.6	0.34	0.49	0.65	0.16		
Acp63F	unknown	1.6	8.6	9.8	0.9	0.4	12.1	2.0	-1.9	-1.1	0.57	0.59	0.84	1.16		
CG18404	unknown	1.3	2.5	1.7	0.5	0.1	2.8	1.2	-1.4	-1.0	0.30	0.34	0.72	0.50		
Baldspot	unknown	1.5	1.1	1.7	0.8	0.5	0.9	0.9	-2.3	-1.0	0.59	0.67	0.69	1.05		
CG5773	unknown	2.5	1.3	0.8	0.9	0.4	0.5	0.9	-2.2	1.2	0.54	0.41	0.29	0.83	G	
CG6781	glutathione transferase	1.7	1.0	1.0	1.2	0.5	0.7	1.1	-1.9	-1.4	0.60	0.66	1.28	0.70		
CG8505	structural constituent of cuticle	1.9	0.9	1.2	0.9	0.7	0.4	0.7	-1.6	-2.0						
Gad1	glutamate decarboxylase	5.3	1.1	2.8	1.1	0.4	0.4	1.2								
lws	protein phosphatase type 2A	1.7	1.0	1.9	0.9	0.7	0.9	1.4	1.1	-1.0						
SytlV	synaptotagmin (synaptic vesicle)	1.6	0.9	1.4	1.0	0.6	0.7	1.6								
Sp1	epidermal growth factor receptor activating ligand	1.7	1.1	1.5	1.0	0.7	0.9	1.6								
AGO2	translation initiation factor (RNAi)	2.0	1.3	0.9	1.0	0.6	0.9	1.5	1.2	-1.1						
Slo	voltage gated potassium channel	1.5	1.2	1.5	1.1	0.6	1.1	1.3								
Rab5	RAB small monomeric GTPase	1.5	1.3	2.0	0.9	0.7	0.8	1.1								
Pdk	[pyruvate dehydrogenase (lipoamide)] kinase	1.4	1.4	1.4	1.0	0.6	1.2	1.3	1.1	-1.5						
CG9297	calcium ion binding	1.7	1.6	2.0	1.1	0.6	1.0	1.3								
CG13928	unknown	1.7	1.1	1.2	0.9	0.6	0.7	1.6								
CG13233	unknown	1.7	1.2	1.3	1.0	0.7	0.8	1.0								
CG13666	unknown	1.5	1.1	1.1	0.9	0.7	0.8	1.1								
Jun	structural constituent of cytoskeleton	2.0														

Tabelle A2.8

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
Peb	structural molecule	0.2	10.6	0.5	0.3	0.1	78.8	1.9	-1.8	-1.4						
CG18284	lipase, hydrolase	0.8	14.9	1.5	0.6	0.3	26.0	1.3	-1.7	-2.0						
CG31988	structural constituent of cytoskeleton	0.2	16.0	0.5	0.5	0.1	13.9	0.3	1.2	-2.5						
CG32064	leucyl aminopeptidase	1.5	5.3	0.4	0.4	0.3	1.5	0.6	1.1	-1.8						
CG4836	L-iditol 2-dehydrogenase	1.1	3.0	0.4	0.7	0.4	3.0	1.1	1.2	-2.0						
CG7045	DNA binding	1.2	2.5	0.4	0.6	0.2	2.1	1.1	-1.2	-2.7						
CG8701	unknown	0.9	7.0	3.7	0.6	0.3	16.0	0.9	1.1	-2.8						
CG15219	unknown	1.1	3.7	0.9	0.6	0.3	3.2	0.9	1.4	-1.9						
scpr-C	unknown	1.0	3.2	1.1	0.6	0.3	4.0	1.1	1.3	-2.6						
CG9508	neprilysin	1.4	1.4	0.8	0.7	0.6	1.0	1.0	-1.4	-1.1	0.44	0.60	0.65	0.77	I	
Acer	peptidyl-dipeptidase A	1.3	1.5	0.8	0.7	0.7	0.8	0.6	-2.1	-1.5	0.61	0.65	0.82	1.03		
PebII	unknown	0.9	48.5	3.0	0.5	0.1	168.9	1.9	-1.4	-1.6	0.56	0.72	0.91	1.08		
Acp53C14a	unknown	1.1	12.1	4.0	0.7	0.1	32.0	2.0	-1.8	-1.3	0.67	0.68	0.83	1.20		
z-Try	trypsin	1.3	32.0	2.5	0.4	0.1	27.9	1.1	-1.8	-2.1	0.65	0.77	0.62	0.45		
CG31872	triacylglycerol lipase	0.8	5.3	2.8	0.7	0.2	7.0	2.0	-3.0	-2.8	0.52	0.70	0.91	1.06		
z-Try	trypsin	0.5	3.5	1.1	0.7	0.5	7.5	1.2	-4.4	-2.2	0.28	0.36	0.39	0.20		
CG12374	carboxypeptidase A	1.6	22.6	2.0	0.6	0.0	24.3	2.0	-46.8	-159.8	0.06	0.10	0.22	0.03		
CG8871	serine-type peptidase	1.2	55.7	2.0	0.3	0.1	55.7	1.3	-27.3	-93.1	0.08	0.23	0.64	0.04	G	
CG2229	serine-type endopeptidase	0.6	22.6	2.1	0.5	0.2	13.0	0.4	-7.1	-4.5	0.32	0.48	0.72	0.14		
CG17097	triacylglycerol lipase	1.4	42.2	1.9	0.5	0.2	29.9	1.3	-4.3	-2.6	0.39	0.54	0.81	1.03		
Jon99Cii	chymotrypsin, trypsin	4.6	11.3	4.0	0.3	0.1	11.3	6.1	-5.2	-3.0	0.41	0.55	0.72	0.15		
Jon99Ciii	chymotrypsin, trypsin	0.9	9.2	1.9	0.3	0.1	8.0	0.9	-5.2	-3.1	0.44	0.59	0.68	0.17		
yip7	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	2.6	5.7	2.6	0.5	0.1	6.5	6.1	-2.8	-2.6	0.45	0.57	0.79	0.19		
Jonah 99Ciii	chymotrypsin, trypsin	21.1	36.8	34.3	0.2	0.0	59.7	32.0	-2.1	-1.7	0.63	0.70	0.73	0.30		
CG13095	aspartic-type endopeptidase	1.0	12.1	2.6	0.2	0.2	7.5	1.1	-2.8	-6.8	0.37	0.45	0.70	0.13		
CG30008	acyltransferase	0.8	5.3	1.9	0.5	0.3	5.7	1.2	1.2	1.1						
syt	synaptotagmin (synaptic vesicle)	2.5	1.1	4.3	0.6	0.7	0.6	1.4								
Est9	carboxylesterase	1.6	1.3	2.8	0.7	0.6	0.9	1.9								
CG8547	unknown	2.6	1.6	4.0	0.7	0.6	1.2	1.9								
MgstII	Microsomal glutathione S-transferase-like	1.9	1.9	1.5	0.6	0.5	1.0	1.0								
CG32521	unknown	2.1	2.3	2.0	0.7	0.6	1.1	1.0								
CG1383	unknown	2.1	1.6	3.0	0.7	0.5	1.0	1.2								
IM23	defense response	14.9	13.0	19.7	0.7	0.5	1.5	1.7								G
Pepck	Phosphoenolpyruvate carboxykinase	3.2	2.0	2.1	0.5	0.6	1.0	1.4	1.8	1.4	1.86	1.50	1.01	1.08		
CG5059	unknown	1.4	1.4	2.3	0.6	0.5	1.3	1.2			1.69	1.50	1.07	1.54		
Hn	phenylalanine 4-monooxygenase, trp 5-monooxygenase	1.3	1.4	0.9	0.7	0.6	1.2	1.1	1.3	2.0	1.73	1.62	1.47	1.15		
Ntk	antibacterial humoral response	2.0	9.8	1.9	0.7	0.4	7.0	1.4	3.5	18.0					G+	
PGRP-SB1	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase (antimicrobial)	0.8	2.3	0.7	0.7	0.8	3.2	1.0	-2.0	4.2	0.19	0.34	1.50	1.69	G+	
Ela	(phosphate transport)	1.5	1.3	1.2	0.7	0.8	0.8	0.9	-1.1	1.4	0.67	0.82	1.13	0.97		
CG12703	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.5	1.2	1.4	0.7	0.9	0.9	1.1			0.43	0.65	0.75	1.07		
Os9	unknown	2.0	1.3	1.4	0.7	1.0	1.0	1.1			0.62	0.52	0.86	0.79		
CG11741	unknown	1.5	0.9	1.4	0.6	0.9	0.7	1.1	1.2	1.3	0.57	0.71	0.96	0.85		
b	aspartate 1-decarboxylase, glutamate decarboxylase	1.5	1.1	1.5	0.7	1.1	0.5	0.6	-1.2	-1.5	0.32	0.53	0.92	0.81	I	
CG33963	unknown	2.5	1.2	4.3	0.5	0.9	0.9	2.0	1.0	-1.5						
mel-P26	transcription regulator	2.1	1.1	1.4	0.6	1.1	0.9	1.6	-1.1	-1.2						
Fs(2)Ket	protein carrier	2.1	1.0	0.9	0.5	0.9	0.8	1.5								
CG32306	unknown	2.0	0.9	0.8	0.7	0.2	0.7	1.6								
CIBP	transcription corepressor	1.4	0.9	0.9	0.6	1.0	0.9	1.5								
mask	structural constituent of cytoskeleton	1.5	1.1	1.6	0.7	0.8	1.4	1.9								
CG7832	unknown	1.5	0.9	1.4	0.7	1.1	0.8	1.4								
CG33936	unknown	1.9	1.4	1.6	0.4	0.9	0.9	1.4			1.80	1.55	1.48	1.41		
Sh	voltage gated potassium channel	2.0	1.3	1.1	0.5	0.9	0.8	1.3			1.94	1.26	1.27	0.96		
CG9821	unknown	1.5	1.1	1.1	0.6	1.1	0.8	1.1	1.0	-1.5	1.41	1.67	1.04	1.03		
sm	RNA binding	2.1	1.2	1.3	0.7	0.8	0.8	1.1	1.0	-2.0						
trx	histone lysine N-methyltransferase activity (H3-K4 specific)	2.6	1.0	1.7	0.7	1.0	0.7	2.1								
CG5527	endothelin-converting enzyme	2.1	1.4	3.5	0.4	1.1	0.9	1.2	1.2	1.3						
CG18811	unknown	1.7	2.3	3.0	0.5	0.9	1.3	1.1								
Hr39	ligand-dependent nuclear receptor	1.9	1.1	1.6	0.6	1.1	0.7	1.2								
CG32169	RNA-binding	1.9	1.6	1.7	0.5	0.7	0.7	0.9								
mmd	metalloendopeptidase	1.7	1.1	1.4	0.7	0.9	0.6	1.4								
PRL-1	prenylated protein tyrosine phosphatase	1.7	1.3	1.5	0.7	0.9	0.8	1.1								
CG12071	nucleic acid binding	1.4	4.6	2.5	0.7	0.8	1.3	0.4								
nan	transcription factor	1.4	0.8	1.1	0.7	0.8	0.8	1.3								
CG1516	pyruvate carboxylase	1.4	1.3	1.1	0.7	0.8	0.9	1.0								
CG11155	hydrolase	1.4	1.5	1.4	0.7	1.3	1.1	0.9								
Men	malate dehydrogenase (oxaloacetate-decarboxylating)	1.6	1.6	1.0	0.7	1.2	1.3	1.3	1.2	-1.2						
CG5315	hormone binding	1.6	1.5	1.1	0.7	0.9	1.1	1.1								
fbp	fructose-bisphosphatase	1.6	1.9	1.1	0.5	0.9	1.1	1.0	-1.2	1.1						
scu	3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.6	2.0	1.0	0.7	0.8	1.1	0.9	-1.2	-1.1						
CecA2	antibacterial humoral response	1.4	6.1	1.0	0.2	1.5	11.3	2.6	1.4	2.3						G+
CG32698	carbonate dehydratase	2.1	1.9	2.6	0.4	0.4	1.2	1.2								
Cyp4d1	Cyp P450	2.5	1.7	0.8	0.3	0.9	1.0	1.3	-1.1	1.2						G
gharybde	unknown	2.1	1.4	1.7	0.6	0.8	0.7	0.9	-1.1	-1.3	1.89	2.17	1.58	1.36		
Paip2	protein binding	2.0	1.9	1.4	0.7	0.7	0.9	1.1	1.1	-1.9						
CG8193	monophenol monooxygenase	1.7	2.0	1.1	0.7	0.8	0.9	0.8	-1.0	-6.5	0.66	0.51	0.99	0.70		
CG9377	trypsin	2.6	2.0	1.0	0.7	0.8	1.2	1.5			0.59	0.63	0.89	0.92		
CG11314	unknown	1.4	1.5	0.8	0.7	1.0	0.8	0.8	-2.7	-1.3	0.57	0.65	0.84	1.06		
CG2736	scavenger receptor activity	1.7	1.5	1.1	0.7	0.9	1.1	1.1	-2.1	-1.2	0.37	0.50	0.96	0.89		
CG3246	unknown	1.6	2.0	1.1	0.7	1.1	1.1	0.9	-1.5	1.2	0.56	0.75	1.14	0.81		
CG9396	unknown	1.4	1.6	1.0	0.6	1.2	1.1	1.0	-1.6	-1.1	0.67	0.76	1.10	0.63		
Dbl	Diazepam-binding inhibitor	90.5	97.0	32.0	0.7	0.8	1.0	1.1	-1.3	-1.4	0.60	0.65	0.90	1.10		
CG4389	long-chain-enoil-CoA hydratase, long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.6	1.3	1.5	0.7	1.0	1.0	1.1			0.93	0.63	1.03	1.28		
Tequila	serine-type endopeptidase, trypsin	2.8	2.0	4.3	0.6	0.9	1.3	2.3			1.08	0.36	0.93	1.07		
CG8654	organic cation porter	4.0	2.8	2.0	0.5	0.7	0.8	0.9	-1.3	-1.7	0.55	0.53	0.65	0.82		
Atx2	RNA binding	1.6	1.1	2.3	0.7	1.1	0.9	1.2	-1.2	-1.5						
CG32444	aldose 1-epimerase	5.7	4.3	2.3	0.4	0.9	1.0	1.2	-2.2	-1.5						
Atp-a	Na pump $\alpha$ subunit	1.9	1.6	2.1	0.7	0.9	0.9	1.1	-1.5	-1.2						
Grp1	ARF guanyl-nucleotide exchange factor	2.0	0.9	3.7	0.7	0.8	1.0	2.1								
larp	(autophagic cell death)	2.5	1.2	2.6	0.6	1.2	1.1	2.1								
mdy	diacylglycerol O-acyltransferase	4.3	1.7	5.7	0.6	1.2	1.0	2.5								
CG31085	ATP-binding cassette (ABC) transporter	16.0	1.1	18.4	0.7	1.1	1.5	14.9								
CG13624	protein homodimerization	2.1	1.1	2.1	0.6	0.9	0.8	1.6			2.69	2.08	1.38	1.61		
vib	phospholipid transporter	4.0	2.3	2.5	0.6	1.0	0.9	1.5								
CG10621	selenocysteine methyltransferase	2.8	2.8	5.3	0.7	0.9	1.3	1.5	1.4	1.5						
zkl	calcium/calmodulin-dependent protein kinase	3.5	1.2	5.3	0.5	0.9	0.6	1.7								

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak	
CG8726	protein kinase	6.5	0.9	8.0	0.7	1.0	1.0	4.9								
prb2	poly(A) binding	3.5	3.2	5.3	0.6	0.8	0.8	1.2	-1.0	-1.2						
Pks-C1	protein serine/threonine kinase	2.1	3.5	5.3	0.6	0.9	0.9	0.8								
CG5226	transporte	2.1	1.3	3.5	0.7	0.8	0.7	1.0								
zfh	transcription factor	1.9	1.1	2.5	0.6	0.9	0.8	1.0								
CG4538	endopeptidase Clp, chaperone	1.9	1.6	2.5	0.7	0.8	1.1	1.3	1.3	-1.4						
bel	ATP-dependent RNA helicase	1.5	1.5	2.5	0.7	0.9	1.0	1.4								
CG4467	glutamyl aminopeptidase	1.5	1.0	2.1	0.7	0.9	0.8	1.2								
Pkc33E	calcium-dependent protein kinase C	1.5	1.1	1.7	0.7	0.8	0.8	1.1								
Gyc76C	guanylate cyclase	1.9	1.5	1.9	0.7	1.2	1.0	1.2								
lpl	pantothenate kinase	1.7	1.6	1.6	0.7	0.9	1.1	1.1	-1.0	1.1						
bun	RNA polymerase II transcription factor	1.6	1.1	1.6	0.7	0.8	0.8	1.2								
CG5958	carrier	1.5	1.6	1.6	0.7	1.2	0.9	0.8	2.0	-1.0	2,18	1,36	1,15	1,34		
syf	synaptotagmin (synaptic vesicle)	6.1	2.5	3.7	0.7	0.7	0.5	1.2							I	
CG1732	gamma-aminobutyric acid:sodium symporter	1.5	0.8	2.1	0.7	1.1	0.5	0.9								
BicD	chromatin binding; dynein binding	1.4	0.9	1.9	0.7	1.0	0.7	1.3								
CG16743	unknown	1.3	2.1	2.1	0.6	0.8	1.5	0.9	-1.1	1.8					G	
ps	pre-mRNA splicing factor	1.2	1.5	1.5	0.7	0.8	1.0	0.9	1.1	-1.5						
Thiolase	long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	1.1	1.5	1.1	0.7	0.9	1.2	1.1	1.2	-1.0						
CG5154	carbonate dehydratase	1.3	1.5	1.2	0.6	0.9	1.2	1.2	-1.1	1.4						
CG7322	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	1.2	1.5	0.5	0.7	1.1	1.2	1.0	-2.0	-1.0						
CG4750	leucyl aminopeptidase	1.0	1.7	1.9	0.7	0.4	2.0	0.9	1.2	-2.0						
CG18180	chymotrypsin	0.8	1.5	1.4	0.6	0.6	3.0	1.5	-4.9	-3.9	0,26	0,54	0,80	0,15	G	
CG7916	unknown	0.7	2.0	1.6	0.7	0.8	6.1	1.5	-3.8	-4.9	0,48	0,64	1,11	0,36		
CG14375	unknown	1.2	1.6	0.9	0.6	1.0	1.3	1.1			0,37	0,42	0,62	0,99		
CG11236	D-aspartate oxidase	1.1	1.4	0.9	0.6	1.2	1.1	0.9	-1.2	-1.2	0,46	0,68	0,89	0,78		
CG9837	unknown	1.1	1.6	1.1	0.6	0.9	1.3	0.9	1.1	1.5	0,50	0,85	0,98	0,84		
CG5288	galactokinase	1.3	2.1	1.9	0.6	1.1	1.5	1.2	1.2	1.6	1,63	1,68	1,78	1,08		
CG8317	unknown	0.9	0.9	2.0	0.7	0.9	1.3	1.2	1.3	1.6	1,89	1,70	1,55	1,06		
lpl	protein kinase	4.3	1.0	8.6	0.7	0.7	0.4	1.2								
CG31150	lipid transporter	8.6	0.8	5.3	0.7	1.0	1.3	14.9								
Akt1	receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.2	1.1	3.2	0.7	0.9	1.2	1.7	1.1	1.2						
RhoGEF3	Rho guanyl-nucleotide exchange factor	1.2	1.0	2.0	0.7	0.9	0.9	1.2	1.1	-1.2						
CG18606	unknown	1.7	0.7	3.5	0.7	2.5	1.0	1.7	-1.2	-1.0						
Rea	structural constituent of cytoskeleton	1.2	1.1	1.9	0.7	0.8	1.3	1.3							G	

**Tabelle A2.8: Differenziell exprimierte Gene.** Gene, deren Transkription nach O2-Stress verringert und in der *sniffer*-Mutante erhöht ist. Legende siehe Seite 161.

sxe2	β-Oxidation	siehe Abbildung 4.29
Pfk	Pentosephosphatweg	siehe Abbildung 4.33
Sodh-2	Polysaccharidabbau	siehe Abbildung 4.32
Pglym78	Gluconeogenese	siehe Abbildung 4.31
CoVa	Atmungskette	siehe Abbildung 4.28
CG1544	Zitratzyklus	siehe Abbildung 4.30
Cyp6d5	Detoxification	siehe Abbildung 4.39 und 4.40
Rpn7	Proteasen	siehe Abbildung A3.8
Hsp60	Chaperone	siehe Abbildung 4.38
Act42A	Zytoskelett	siehe Abbildung A3.1
hallo	Methylierung	siehe Abbildung 4.36
Irp-1A	metallbindende Proteine	siehe Abbildung 4.37
eIF-5C	Translation	siehe Abbildung A3.5
Taf12	Transkription	siehe Abbildung A3.4
lfp2	Signaling	siehe Abbildung A3.3
PGRP-SC2	Antimikrobielle	siehe Abbildung 4.27
Jhl-21	Import/Export	siehe Abbildung A3.2
Obp56d	Odorant binding	siehe Abbildung A3.7
CG8665	THF	siehe Abbildung 4.37
hallo	Purine	siehe Abbildung 4.34
lfc	Enzyme	
CG18811	unbekannt	
ligase4	DNA-repair	siehe Abbildung 4.41
Chrac-16	sonstiges	

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
CG11242	structural constituent of cytoskeleton	0.6	0.8	0.8	1.1	1.1	0.9	0.7	1.3	1.1	1.80	1.72	1.15	1.05		
CG1776	actin filament organization, myosin light chain kinase	0.6	0.9	0.8	0.8	0.8	1.1	0.7								
didum	myosin, actin binding, vesicle mediated transport	0.7	0.8	0.6	1.4	1.4	0.9	0.9								
Arpc3A	Arp2/3-Komplex	0.7	0.8	0.9	1.3	0.9	1.0	0.9	1.3	1.2						
Arc-p20	Arp2/3-Komplex	0.7	0.8	0.4	1.1	0.9	0.9	0.9								
Act42A	actin-filament	0.5	0.8	0.8	1.2	1.1	1.3	1.0								
CG5889	actin-binding	0.6	0.6	1.1	1.2	1.0	0.9	1.1	1.4	1.3						
Mec2	structural constituent of cytoskeleton	0.4	0.5	0.8	1.5	1.2	2.0	1.2							H-G	
yTub23C	Tubulin	0.7	0.5	1.1	1.2	1.1	0.9	1.1	1.2	-1.0						
Keap1	actin binding, structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.5	1.4	1.2	1.6	0.8	1.1							G	
CG1812	actin-binding	0.7	0.5	1.2	1.5	1.5	0.8	0.9								
CG17471	actin-filament-organization, 1-phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase	0.9	0.7	0.9	1.1	0.8	0.6	0.9	1.0	1.1						
MICAL-like	actin-binding, structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.7	0.8	1.4	1.1	0.8	1.1								
Rac1	actin cytoskeleton organization, Rho small monom. GTPase	0.8	0.7	0.9	1.3	1.1	0.8	0.9								
CG1017	cytoskeleton organisation, microfilibril	0.7	0.7	0.1	1.1	1.2	1.0	0.9			1.65	1.95	1.06	1.09		
M6	structural constituent of myelin sheath	0.8	0.6	0.8	1.1	1.1	0.7	1.0								
Sep-1	sepin-ring, structural constituent of cytoskeleton	0.9	0.6	1.1	1.4	1.1	0.9	1.3	1.1	1.1						
(Z)gl	myosin binding, structural constituent of cytoskeleton	0.8	0.6	1.1	1.1	1.1	0.8	1.2	1.1	1.2						
Eb1	microtubule binding	0.8	0.7	0.9	1.1	1.1	0.9	1.0								
CG17347	microtubuli based movement	0.6	0.8	0.2	1.0	1.2	0.9	0.8								
sr	actin-filament-depolymerisation	0.7	0.8	0.6	1.2	0.9	0.9	0.9	1.3	1.5						
Act79B	actin-filament	0.6	1.1	0.4	0.8	0.6	1.0	0.5								
CG5023	actin binding, structural constituent of cytoskeleton	0.7	0.9	0.4	0.7	0.5	0.9	0.7	-1.8	-1.6	0.53	0.68	0.75	0.79		
Mlc2	Myosin light chain, muscle contraction, microfilament motor	0.7	0.9	0.6	1.0	0.6	0.8	0.7								
CG9914	oxidoreductase, cytoskeleton organization	0.6	0.9	0.2	0.5	0.6	1.4	0.9	-2.4	-1.0						
CG17739	cytoskeleton organisation	0.7	0.7	0.7	1.1	0.9	0.9	0.8	1.2	1.3						
CG1890	chaperonin mediated tubulin folding	0.5	0.7	0.5	1.3	1.1	1.1	0.8	1.4	1.1						
Mlc-c	Myosin light chain, muscle contraction, structural constituent of cytoskeleton	0.6	0.7	0.5	1.4	1.1	1.1	1.1								
Act88F	actin-filament	0.2	1.1	0.2	3.5	0.7	1.6	0.3	-1.2	3.2	0.65	0.85	0.93	1.03	I	
ak	microtubule binding, endosome transport	0.7	0.8	0.7	1.5	0.9	0.9	0.8	1.1	1.3						
6Tub85D	Tubulin	0.9	0.7	0.9	1.7	1.3	0.9	1.1	1.2	1.1						
thea	actin-binding, cell adhesion, cytoskeleton anchoring	0.8	0.9	1.1	1.5	1.2	1.1	1.0								
CG3960	actin binding	1.0	0.8	0.6	1.5	1.3	1.1	1.3								
Tm2	Tropomyosin, actin binding	0.9	0.9	0.6	1.0	0.6	0.8	0.8			0.66	0.81	0.90	0.97		
Mlc1	Myosin light chain, microfilament motor activity	1.1	1.3	0.6	1.0	0.5	0.7	0.6			0.62	0.72	0.86	0.94		
up	tropomyosin binding, troponin complex	0.7	1.3	0.6	0.5	0.5	0.9	0.4			2.49	2.39	2.03	1.59		
CG31988	structural constituent of cytoskeleton	0.2	16.0	0.5	0.5	0.1	13.9	0.3	1.2	-2.5						
Pax	focal adhesion	1.0	2.2	2.1	1.1	1.0	2.0	1.0								
Strn-Mlck	myosin light chain kinase	1.3	1.7	1.2	1.0	0.9	1.3	1.0								
Prm	paramyosin, structural constituent of muscle	1.1	1.6	1.0	0.8	0.6	1.1	0.9	-1.1	1.3						
Zeelin1	muscle thick filament assembly	1.1	1.4	1.3	0.8	0.7	1.0	0.8								
Mp20	actin binding, muscle contraction, cell adhesion	1.3	1.9	1.1	1.1	0.7	1.4	1.0	1.9	1.3						
Mbs	myosin phosphatase	1.2	0.7	2.3	1.0	0.7	0.9	1.3								
Jun	actin binding, cytoskeleton organization and biogenesis	2.0	1.2	2.1	0.8	0.7	0.8	1.0								
Jun	actin binding, cytoskeleton organization and biogenesis	4.6	2.0	24.3	0.7	0.6	1.9	8.0								
Arp14D	regulation of actin polymerisation/depolymerisation	1.7	1.0	2.6	0.9	0.9	1.1	2.0								
sis	myosin light chain kinase, attached to myosin and actin	1.6	1.1	1.6	0.8	0.8	1.5	2.5								
zip	non-muscle myosin	1.6	1.0	1.2	1.1	1.0	1.1	1.6	-1.1	1.1						
CG17184	small GTPase regulator/ cytoskeleton organisation	1.5	0.9	2.0	1.0	0.8	1.0	1.4								
stai	microtubule assembly	1.6	0.9	1.4	0.9	1.0	0.8	1.6								
CG10057	tubulin-tyrosine ligase	7.0	1.1	5.7	0.7	0.9	0.9	4.6								
tau	negative regulation of microtubuli depolymerisation	3.2	1.4	2.5	0.8	0.6	1.0	2.0								
Dilc2	Vesicle mediated transport	1.7	1.1	1.0	1.1	1.1	0.8	1.2								
Kif3C	anterograde transport	1.5	0.9	2.5	1.1	1.0	1.0	2.1								
CG32392	microtubule-binding	1.6	1.6	1.6	1.1	0.8	0.8	0.8	1.0	-1.6						
kst	actin-binding, microtubule binding	1.5	1.6	1.2	1.1	1.1	0.9	1.1	-1.3	1.1						
Sora	actin binding, septate junction	1.9	1.7	1.6	1.1	0.9	1.1	1.1	-1.0	1.2						
Map205	microtubule binding	26.0	34.3	34.3	0.9	1.3	0.8	0.4	1.1	1.4	0.85	0.66	0.77	0.95		
unc-104	kinesin complex, protein targeting, microtubule motor activity	2.1	1.2	4.0	0.9	0.8	0.9	1.3								
nuf	microtubule binding	1.7	1.0	3.2	0.8	0.8	0.9	1.4	-1.0	1.4						
spir	actin binding, actin cytoskeleton organization	2.1	1.3	3.7	0.9	0.8	0.9	1.6								
Act5C	actin-filament	1.7	1.1	1.7	1.1	1.0	1.1	1.6								
clb	actin binding, cytoskeleton organization and biogenesis	2.0	1.0	1.7	1.1	0.9	1.4	2.5	-1.0	1.8						
dbo	actin binding	2.3	1.4	4.0	0.6	0.9	0.9	1.5								
sn	actin binding, structural constituent of cytoskeleton	1.2	1.1	2.8	0.9	1.5	1.1	1.3								
Tm1	Tropomyosin, actin binding	1.1	1.4	2.3	1.7	1.4	1.1	1.1								
vg	microtubule based movement	0.9	0.8	0.8	0.8	1.7	1.1	1.2	1.5	-1.1						
Myo31DF	Myosin, actin binding, intracellular protein transport	1.3	1.4	1.7	1.4	1.6	1.3	1.2	1.1	1.3						
dgl1	neuromusc. junct./ regulation of neurotransm. release	0.9	1.9	0.8	1.0	0.8	1.3	0.7	-1.1	1.1						

## Legende:

Arpc3A	actin related genes
vg	microtubuli related genes
Mbs	myosin related genes
didum	actin and myosin related genes
kst	actin and microtubuli related genes
CG17184	structural constituent of cytoskeleton
Sep-1	Sonstiges

Tabelle A3.1: Differenziell exprimierte Gene, die für Bestandteile des Zytoskeletts kodieren. Allgemeine Legende siehe Seite 161.



diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(Q2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
CG8596	transporter	1.5	1.2	1.6	1.0	1.1	0.9	1.1								
CG14621	glucose 6-phosphate:phosphate antiporter	1.6	1.5	1.7	1.0	1.2	0.9	1.0								
Mpcp	phosphate transporter	1.6	1.3	1.4	1.1	0.9	0.8	1.0								
para	voltage-gated sodium channel	1.6	0.9	2.6	0.8	0.7	0.7	1.7								
CG9413	amino acid pyramine transporter	1.7	1.1	1.9	0.9	0.8	0.6	0.9								
CG5404	high affinity sulfate permease	1.7	0.8	0.8	1.1	1.1	0.6	1.1	-1.2	1.1						
CG9528	phosphatidylinositol transporter	2.1	1.3	3.0	0.8	0.8	0.9	1.3								
CG1090	calcium, potassium:sodium antiporter	2.5	1.2	2.1	1.0	0.9	1.0	1.7								
CG18327	transporter	2.6	1.1	1.1	1.1	1.2	0.7	1.2	-1.5	-1.5	0.47	0.87	0.72	1.14		
CG1628	L-ornithine transporter	1.9	1.1	0.9	0.8	1.4	0.9	1.3	-1.2	-1.4						
CG16700	gamma-aminobutyric acid transporter, amino acid pyramine transporter	1.6	0.9	2.1	1.1	1.1	1.3	2.5								
Sh	voltage-gated potassium channel complex	2.1	0.9	1.5	1.1	1.0	0.6	1.6	-1.0	-1.1						
Vha16	hydrogen-exporting ATPase	1.5	0.8	0.9	0.6	0.8	0.7	1.1								
Sh	voltage-gated potassium channel complex	2.0	1.3	1.1	0.5	0.9	0.8	1.3			1.94	1.26	1.27	0.96		
slo	calcium-activated potassium channel, voltage-gated potassium channel	1.5	1.2	1.5	1.1	0.6	1.1	1.3								
Nckx30C	calcium, potassium:sodium antiporter	1.5	0.9	1.3	1.1	0.7	0.7	1.1	1.1	-1.8						
DAT	dopamine:sodium symporter	1.6	0.5	1.7	0.5	0.9	0.4	1.2								
CG5594	potassium:chloride symporter, amino acid pyramine transporter	2.3	0.9	6.1	0.9	0.7	0.6	1.4								
CG33181	cation transporter	4.6	1.7	2.6	1.1	0.9	0.9	2.0								
CG1718	ATP-binding cassette (ABC) transporter	2.0	1.3	3.5	1.1	1.3	1.1	1.7	-1.2	1.0						
Vha55	hydrogen-exporting ATPase	1.4	1.1	1.5	1.0	0.8	1.1	1.2								
CG8934	sodium:iodide symporter	1.9	1.1	4.0	1.1	1.0	0.9	1.5	-1.9	-1.4						
Vha68-2	hydrogen-exporting ATPase	1.6	1.1	1.6	1.0	1.0	1.2	1.4	-1.6	-1.1						
Vha5FD	hydrogen-exporting ATPase	1.7	1.1	2.8	0.9	0.9	1.0	1.5								
Mvl	cation transporter	3.0	1.0	3.5	0.9	1.2	1.1	3.0	1.1	1.2	1.29	1.54	0.86	1.15		
CG9281	ATP-binding cassette (ABC) transporter	2.3	1.0	2.1	1.1	1.7	1.1	2.3	1.3	-1.1						
NaCP60E	voltage-gated															

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
CG8596	transporter	1.5	1.2	1.6	1.0	1.1	0.9	1.1								
CG14621	glucose 6-phosphate:phosphate antiporter	1.6	1.5	1.7	1.0	1.2	0.9	1.0								
Mpcp	phosphate transporter	1.6	1.3	1.4	1.1	0.9	0.8	1.0								
para	voltage-gated sodium channel	1.6	0.9	2.6	0.8	0.7	0.7	1.7								
CG9413	amino acid:pyramine transporter	1.7	1.1	1.9	0.9	0.8	0.6	0.9								
CG5404	high affinity sulfate permease	1.7	0.8	0.8	1.1	1.1	0.6	1.1	-1.2	1.1						
CG9528	phosphatidylinositol transporter	2.1	1.3	3.0	0.8	0.8	0.9	1.3								
CG1090	calcium, potassium:sodium antiporter	2.5	1.2	2.1	1.0	0.9	1.0	1.7								
CG18327	transporter	2.6	1.1	1.1	1.1	1.2	0.7	1.2	-1.5	-1.5	0.47	0.87	0.72	1.14		
CG1628	L-ornithine transporter	1.9	1.1	0.9	0.8	1.4	0.9	1.3	-1.2	-1.4						
CG16700	gamma-aminobutyric acid transporter, amino acid:pyramine transporter	1.6	0.9	2.1	1.1	1.1	1.3	2.5								
Sh	voltage-gated potassium channel complex	2.1	0.9	1.5	1.1	1.0	0.6	1.6	-1.0	-1.1						
Vha16	hydrogen-exporting ATPase	1.5	0.8	0.9	0.6	0.8	0.7	1.1								
Sh	voltage-gated potassium channel complex	2.0	1.3	1.1	0.5	0.9	0.8	1.3			1.94	1.26	1.27	0.96		
slo	calcium-activated potassium channel, voltage-gated potassium channel	1.5	1.2	1.5	1.1	0.6	1.1	1.3								
Nckx30C	calcium, potassium:sodium antiporter	1.5	0.9	1.3	1.1	0.7	0.7	1.1	1.1	-1.8						
DAT	dopamine:sodium symporter	1.6	0.5	1.7	0.5	0.9	0.4	1.2								
CG5594	potassium:chloride symporter, amino acid:pyramine transporter	2.3	0.9	6.1	0.9	0.7	0.6	1.4								
CG33181	cation transporter	4.6	1.7	2.6	1.1	0.9	0.9	2.0								
CG1718	ATP-binding cassette (ABC) transporter	2.0	1.3	3.5	1.1	1.3	1.1	1.7	-1.2	1.0						
Vha55	hydrogen-exporting ATPase	1.4	1.1	1.5	1.0	0.8	1.1	1.2								
CG8934	sodium:iodide symporter	1.9	1.1	4.0	1.1	1.0	0.9	1.5	-1.9	-1.4						
Vha68-2	hydrogen-exporting ATPase	1.6	1.1	1.6	1.0	1.0	1.2	1.4	-1.6	-1.1						
VhaSFD	hydrogen-exporting ATPase	1.7	1.1	2.8	0.9	0.9	1.0	1.5								
Mvl	cation transporter	3.0	1.0	3.5	0.9	1.2	1.1	3.0	1.1	1.2	1.29	1.54	0.86	1.15		
CG9281	ATP-binding cassette (ABC) transporter	2.3	1.0	2.1	1.1	1.7	1.1	2.3	1.3	-1.1						
NaCP60E	voltage-gated sodium channel, voltage-gated calcium channel	1.7	0.9	2.3	0.7	1.5	0.4	0.6								
CG1732	gamma-aminobutyric acid:sodium symporter	1.5	0.8	2.1	0.7	1.1	0.5	0.9								
CG5226	neurotransmitter:sodium symporter	2.1	1.3	3.5	0.7	0.8	0.7	1.0								
CG2165	calcium-transporting ATPase	1.7	0.9	2.1	0.8	0.7	0.7	1.4	-1.3	1.0						
CG3036	sodium:phosphate symporter	1.7	1.2	2.6	0.8	0.7	0.9	1.2	2.0	1.4	1.55	1.37	1.36	1.08		
CG30035	glucose transporter	2.0	0.7	2.5	0.8	0.6	0.9	2.1								
CG15004	sodium channel auxiliary protein	3.0	1.6	2.8	0.8	0.6	0.8	1.7								
vib	phospholipid transporter	4.0	2.3	2.5	0.6	1.0	0.9	1.5								
CG8654	organic cation porter	4.0	2.8	2.0	0.5	0.7	0.8	0.9	-1.3	-1.7	0.55	0.53	0.66	0.82		
Dbl	(cell acyl-CoA homeostasis, lipid transport)	90.5	97.0	32.0	0.7	0.8	1.0	1.1	-1.3	-1.4	0.60	0.65	0.90	1.10		
Atpg	sodium/potassium-exchanging ATPase	1.9	1.6	2.1	0.7	0.9	0.9	1.1	-1.5	-1.2						
CG5958	carrier, retinal binding	1.5	1.6	1.6	0.7	1.2	0.9	0.8	2.0	-1.0	2.18	1.36	1.15	1.34		
CG8957	sodium:iodide symporter	2.1	2.0	7.0	0.6	1.4	1.3	1.0	-1.2	1.0						
CG1090	calcium, potassium:sodium antiporter	2.8	2.0	5.7	0.8	0.9	1.0	1.3								
CG8451	sodium-dependent multivitamin transporter	1.9	1.7	3.2	0.9	0.9	1.1	1.1	-1.2	-1.1						
Ndae1	sodium:bicarbonate symporter	1.7	1.4	2.1	0.9	0.8	0.9	1.3								
CG6484	glucose transporter	1.6	3.0	2.8	1.2	1.2	2.1	1.5	-1.7	1.1	1.82	1.72	1.37	0.89		
colt	carbamite/acyl carnitine carrier	1.5	1.6	1.6	0.8	1.1	1.0	0.9	-1.3	-1.6						
CG9342	lipid transporter	1.5	1.4	1.4	0.8	1.2	1.1	1.2	-1.3	1.4						
CG5651	ATP-binding cassette (ABC) transporter	1.5	1.4	1.3	1.0	1.1	1.1	1.1								
inaF	calcium channel regulator	1.5	2.0	1.1	0.9	0.9	0.8	0.6								
CG3091	tocopherol binding, transporter	1.1	1.6	0.8	0.9	0.8	1.1	0.6	-1.2	-1.1						
Slob	slowpoke binding	0.9	1.5	0.9	0.7	0.5	0.9	0.6	1.2	1.1						
Ca-P60A	calcium-transporting ATPase	0.9	1.5	0.9	1.0	0.8	0.5	0.3	-1.0	-2.2						
Bmcp	organic cation porter	1.4	1.5	1.3	1.1	1.3	1.1	1.2								
CG5804	(cell acyl-CoA homeostasis, lipid transport)	0.5	5.7	2.1	0.8	0.5	3.8	0.8	-8.0	-8.2	0.49	0.60	0.75	0.58		
CG8468	monocarboxylate porter	1.3	1.6	1.6	0.9	0.8	1.5	1.1			2.00	1.74	1.42	0.94		
CG8249	glucose transporter	1.2	1.5	2.6	1.0	2.0	1.9	1.3	1.7	1.1	1.12	1.44	1.84	1.06		
CG32103	cation transporter	1.4	1.4	2.1	0.9	0.9	1.1	1.1	1.6	1.3						
CG31052	sodium:hydrogen antiporter	1.3	2.0	4.0	1.1	1.5	1.7	1.1							G	
CG31530	polyspecific organic cation transporter	1.9	1.5	3.2	1.0	1.4	0.9	1.3								

Tabelle A3.2: Differenziell exprimierte Gene, die für Proteine kodieren, die für Import und Export benötigt werden („transporter“). Legende siehe Seite 161.



		diese Arbeit								Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
shf	receptor binding	0.7	0.8	0.3	0.4	1.1	1.0	0.9	-1.3	1.3						
ed	(negative regulation of epidermal growth factor receptor signaling pathway)	0.6	0.7	0.7	0.9	1.1	1.0	0.9								
Cdk5	cyclin-dependent protein kinase, receptor signaling protein serin/threonine kinase	0.6	0.8	0.8	1.3	1.4	0.9	0.8	1.2	1.2						
ik2	IkappaB kinase	0.5	0.9	0.7	1.5	1.2	1.2	0.8								
CG14885	adenylate cyclase, guanylate cyclase	0.4	0.8	0.8	1.1	1.6	1.3	0.8								
RhoL	Rho small monomeric GTPase	0.7	0.7	1.2	1.4	1.9	1.1	1.1								
Asph	peptide-aspartate beta-dioxygenase	0.7	0.6	0.8	1.1	1.0	1.0	1.1								
ylc	(cell-cell signaling)	0.7	0.7	0.8	1.1	1.1	0.9	0.9	1.0	-1.3						
Pvr	receptor signaling protein tyrosine kinase	0.7	0.6	1.0	0.9	1.0	1.2	1.0								
auc	JUN kinase phosphatase, protein tyrosine/serine/threonine phosphatase	0.6	0.7	1.1	1.3	0.9	1.0	1.0	1.4	1.4						
Arf84F	small monomeric GTPase	0.6	0.7	0.5	1.2	0.9	0.8	0.8	1.1	1.0						
frg	UDP-glycosyltransferase, acetylglucosaminyltransferase	0.5	0.6	0.8	1.1	0.9	1.0	0.9								
Fsh	G-protein coupled receptor, neuropeptide receptor	0.4	0.6	1.1	1.0	0.8	1.0	1.0			0.63	0.78	0.89	0.98		
CG3603	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	0.6	0.5	1.0	0.9	1.0	1.5	1.3								
CG17919	phosphatidylethanolamine binding	0.5	0.6	0.3	1.1	0.8	1.1	1.0								
CG2185	calmodulin binding	0.9	0.6	0.6	1.1	0.8	0.7	1.1								
CG7369	Ras guanyl-nucleotide exchange factor	0.8	0.7	0.6	1.1	1.0	0.8	1.1								
Ast2	neuropeptide hormone	0.9	0.6	0.8	1.2	0.8	0.7	1.2	-1.2	-1.0						
Fps85D	non-membrane spanning protein tyrosine kinase	0.9	0.7	1.2	1.1	0.8	0.7	1.0								
dos	SH3/SH2 adaptor protein	0.8	0.7	1.4	1.2	1.4	1.1	1.0	1.3	1.2	1.56	1.65	1.41	1.31		
CG16726	G-protein coupled receptor, neuropeptide receptor	1.2	0.6	3.7	1.1	1.4	0.8	1.6								
G-oo47A	heterotrimeric G-protein GTPase	1.4	0.6	0.9	1.2	1.1	0.7	1.5								
CG2061	G-protein coupled receptor	0.9	0.6	1.2	1.2	1.1	0.9	1.4								
lts	fibroblast growth factor receptor binding	1.4	0.5	0.9	0.9	0.8	0.7	2.1								
neur	ubiquitin-protein ligase	0.9	0.5	0.3	1.1	0.9	0.8	1.4								
CG5053	(signal transduction)	0.9	0.6	0.7	1.6	1.1	0.7	0.9								
Dh31	neuropeptide hormone, diuretic hormone	0.9	0.6	1.1	0.9	0.8	0.8	1.3								
Tre1	taste receptor, G-protein coupled receptor	1.0	0.7	0.4	1.2	0.4	0.9	1.2								
CG11807	(intracellular signaling cascade)	0.8	0.7	1.1	1.5	1.3	1.0	1.2								
plexA	transmembrane receptor protein tyrosine kinase, semaphorin receptor	0.7	0.7	0.9	1.1											

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
CG31660	metabotropic glutamate, GABA-B-like receptor	1.9	1.0	1.7	0.9	1.1	0.7	1.4								
Nf1	Ras GTPase activator	1.5	1.1	2.6	1.0	1.1	1.2	2.3								
Rab35	GTPase	2.1	1.2	1.7	1.1	1.4	1.1	1.6	1.1	-1.0						
Sra-1	Rho interactor	2.8	1.1	2.6	0.8	1.1	0.8	1.9								
Rab10	RAB small monomeric GTPase	2.3	1.0	3.2	1.0	1.3	0.8	2.3								
spen	transcription cofactor	2.0	1.2	1.7	0.8	1.1	1.0	1.5	-1.2	-1.5	0.76	0.67	0.89	0.97		
CaP	structural constituent of cytoskeleton	1.9	1.2	2.0	1.0	0.9	1.4	2.1								
Rac2	Rho small monomeric GTPase	1.5	0.9	1.9	0.8	0.9	0.7	1.3			2.32	1.71	2.07	1.51		
14-3-3zgr;	diacylglycerol-activated/phospholipid-dependent protein kinase C inhibitor	1.5	1.3	1.2	1.0	1.0	0.7	0.8	1.1	1.2						
Cam	calmodulin binding	1.5	0.9	1.0	1.0	0.9	0.6	1.0								
Alp23B	transforming growth factor beta receptor binding	1.7	1.2	1.6	0.9	0.8	0.6	0.8	1.1	-1.3	0.61	0.52	0.76	1.04	1	
sgg	glycogen synthase kinase 3, receptor signaling protein serine/threonine kinase	2.1	1.6	1.1	0.9	0.8	1.0	1.2			1.80	1.51	0.72	1.00		
CG8286	protein kinase inhibitor	1.6	1.5	1.6	0.9	0.8	1.1	1.1	1.1	-1.1	0.69	0.71	0.88	2.24	1	
wb	structural molecule	1.6	2.8	2.6	2.6	2.5	1.9	1.1	1.2	1.2						
mth18	G-protein coupled receptor	18.4	6.1	14.9	1.9	6.1	0.8	1.2								
CG8942	structural molecule	6.1	14.9	4.6	1.1	1.1	1.1	0.3	1.1	1.5						
Surf4	receptor signaling protein	1.6	1.4	2.1	0.8	1.0	1.0	1.1							G	
CG14715	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase, chaperone	4.3	5.7	4.6	0.9	1.0	1.0	0.9			1.71	0.98	0.99	0.82		
RhoGAP18B	small GTPase regulatory/interacting protein	1.3	2.0	2.1	0.9	1.1	1.3	0.7	1.1	1.4	1.68	1.62	1.21	1.04		
fus	RNA binding	1.2	1.6	2.5	0.9	0.9	1.3	0.9			0.54	0.81	0.94	0.91		
trpl	calcium channel	1.2	1.9	1.5	1.3	0.8	0.8	0.5	-1.2	1.1						
CG14217	receptor signaling protein serine/threonine kinase	3.0	1.2	2.3	0.9	1.3	0.6	1.5			1.59	1.43	1.08	1.18		
babo	hematopoietin/interferon-class (D200-domain) cytokine receptor, type I tgf beta rec.	4.3	1.3	4.6	1.1	1.0	0.9	3.0								
Cklq	receptor signaling protein serine/threonine kinase, casein kinase	4.0	1.2	3.0	1.2	0.9	0.8	2.1								
CG3095	(response to ecdysone)	3.5	1.3	5.3	0.8	1.1	1.1	2.8								
Pde8	cAMP-specific phosphodiesterase	3.5	0.9	3.7	1.1	1.2	0.9	2.1								
CG16752	G-protein coupled receptor	2.8	0.7	4.3	0.9	1.1	0.7	2.3								
CG8424	carboxylesterase	2.1	0.6	2.8	1.7	1.9	1.0	3.0	-1.1	-1.4						
Crag	guanyl-nucleotide exchange factor	1.9	0.7	2.1	0.9	1.3	0.7	1.7								
trc	receptor signaling protein serine/threonine kinase	2.1	1.4	2.5	0.9	0.8	1.1	1.6								
tkv	type I transforming growth factor beta receptor	1.7	1.1	2.6	0.9	1.1	0.9	1.6								
par-1	protein serine/threonine kinase, tau-protein kinase	1.5	1.1	2.0	0.9	0.9	0.9	1.4	1.0	1.3						
fwd	1-phosphatidylinositol 4-kinase	1.5	1.1	1.9	0.9	0.9	1.1	1.5								
CG17090	receptor signaling protein serine/threonine kinase	4.3	1.3	4.6	0.8	0.9	0.9	2.6	1.2	-1.6						
CG4322	melatonin receptor	1.6	1.3	2.8	0.8	1.0	1.6	2.5	-1.1	1.4						
norpA	phosphoinositide phospholipase C	2.0	1.1	1.7	1.0	0.9	0.7	0.9								
Sur-8	transmembrane receptor protein serine/threonine kinase	2.0	1.0	3.7	0.8	0.7	0.9	1.9								
CG18314	amine receptor	1.9	1.1	3.5	0.9	0.8	0.8	1.1								

Tabelle A3.3: Differenziell exprimierte Gene, deren Produkt an der Signalweiterleitung beteiligt sind.  
Legende siehe Seite 161.

diese Arbeit									Landis 2004	Girardot et al. 2004				
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T
Taf12	general RNA polymerase II transcription factor	0.7	0.9	0.8	1.1	0.8	0.9	0.8						
CG8301	transcription regulator	0.7	0.9	0.8	1.1	0.9	1.3	0.8						
CG31156	chromatin binding	0.7	0.4	0.9	1.5	1.1	0.3	0.8						
Arc32	RNA polymerase II transcription mediator	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9	1.0	0.9						
CG3654	transcription regulator	0.6	0.9	1.0	1.7	1.1	1.1	0.8						
CG15105	transcription regulator	0.6	1.0	0.6	0.9	1.1	1.3	0.8	1.2	1.3				
Bka	transcriptional activator	0.5	0.7	0.9	0.9	1.3	1.2	0.9						
gl	transcription factor	0.5	0.8	0.9	1.7	1.0	0.8	0.8						
CG9207	general RNA polymerase II transcription factor	0.7	0.8	0.8	1.4	0.9	1.0	0.6						
CG7417	transcription factor	0.6	0.9	0.9	1.3	1.1	1.1	0.8	1.4	1.5	2.26	2.11	1.39	1.08
bow1	RNA polymerase II transcription factor	0.6	0.7	0.8	1.0	1.4	1.2	1.1						
CG6654	transcription regulator	0.5	0.6	0.8	0.7	0.9	0.9	1.3						
rgr	transcription factor	0.5	0.7	0.7	0.7	0.7	1.1	0.8						
maf-S	transcription factor	0.6	0.7	0.4	1.0	0.8	0.9	0.8						
Ssb-c31a	single-stranded DNA binding	0.6	0.5	0.5	1.4	1.0	0.8	0.9	1.4	1.1				
CG31156	chromatin binding	0.5	0.4	0.4	1.6	1.5	0.7	0.8	1.1	1.0				
Med21	RNA polymerase II transcription mediator	0.4	0.7	0.6	1.1	1.0	1.1	0.8						
noc	RNA polymerase II transcription factor	0.9	0.7	0.6	1.0	1.0	0.8	1.0						
Nut2	RNA polymerase II transcription mediator	0.6	0.8	0.6	1.1	0.8	1.0	0.9						
CG30077	transcription regulator	0.7	0.8	0.7	1.1	1.5	0.9	0.8						
Acf1	histone acetyltransferase	0.9	0.7	0.8	1.2	0.9	0.7	1.0						
apt	RNA polymerase II transcription facto	1.1	0.5	1.7	1.2	1.1	0.8	1.5						
Asx	transcriptional repressor, chromatin binding	1.5	0.5	1.0	1.0	1.4	0.4	1.4						
CG18674	hydrogen-transporting ATP synthase activity, rotational mechanism	0.9	0.7	0.4	1.1	0.9	1.0	1.5	-1.0	2.1				
pnr	transcription factor	0.8	0.4	0.1	1.3	1.5	0.8	1.6						
tu2	transcription factor	0.4	0.4	1.0	1.3	2.1	1.5	1.2						
Rpb4	general RNA polymerase II transcription factor, histone acetyltransferase	0.6	0.5	0.8	2.0	1.7	1.1	1.2						
Iola	RNA polymerase II transcription factor	0.9	0.6	1.1	1.7	0.8	0.7	0.9						
Ira	RNA polymerase II transcription factor	0.9	0.6	0.8	1.2	0.8	0.8	1.1	1.5	1.3				
Adf1	general RNA polymerase II transcription factor	1.0	0.7	1.1	1.1	0.9	0.6	1.1						
Arc70	RNA polymerase II transcription mediator	1.0	0.7	1.1	1.0	1.1	0.8	1.2						
repo	RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.7	1.0	1.1	1.2	1.0	1.1						
CG6686	transcription regulator	0.8	0.7	0.8	1.5	1.4	1.1	1.0	1.3	1.2				
Pdp1	transcription factor	1.2	0.7	0.8	0.6	0.6	0.8	1.5						
onecut	RNA polymerase II transcription factor	2.5	1.1	3.2	0.5	0.4	0.7	1.4						
pros	specific RNA polymerase II transcription factor	2.1	1.1	1.3	0.7	0.8	0.9	1.7						
Elongin-C	transcriptional elongation regulator	1.0	0.9	0.7	1.1	0.7	0.9	0.9						
Med24	RNA polymerase II transcription mediator	0.8	0.8	0.9	1.2	0.7	0.9	0.8						
stich1	DNA binding	1.0	0.9	1.1	0.8	0.7	0.8	1.0	1.3	1.3				
tim	protein heterodimerization (rythm)	1.1	1.0	1.1	1.0	0.3	0.9	0.9	-1.4	-1.1				
Side	transcription factor	0.8	1.1	1.2	1.0	0.6	0.8	0.6						
Ubi-p63E	Ubiquitin	0.8	1.0	1.1	1.1	0.7	1.3	1.0	1.5	1.1				
vri	RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.0	1.1	1.2	0.4	0.8	0.8	1.6	-1.1				
kaz	general RNA polymerase II transcription factor	1.5	1.4	1.6	1.1	0.4	0.8	0.9						
HmgZ	transcription regulator	1.4	1.4	1.4	1.1	0.6	0.7	0.7	1.1	-1.2				
psq	transcription factor	1.9	1.1	2.1	0.8	0.7	0.9	1.4	1.1	1.1				
Pur-α	single-stranded DNA binding (replication)	2.0	1.1	2.6	0.8	0.7	0.8	1.3						
CG5319	transcription regulator	2.0	1.3	3.5	0.9	0.7	0.7	1.1						
CG7045	DNA binding	1.2	2.5	0.4	0.6	0.2	2.1	1.1	-1.2	-2.7				
Arc70	RNA polymerase II transcription mediator	1.6	0.8	1.5	0.4	0.7	0.7	1.1						
mei-P26	transcription regulator	2.1	1.1	1.4	0.6	1.1	0.9	1.6	-1.1	-1.2				
CtBP	transcription corepressor	1.4	0.9	0.9	0.6	1.0	0.9	1.5						
trx	histone lysine N-methyltransferase activity (H3-K4 specific)	2.6	1.0	1.7	0.7	1.0	0.7	2.1						
Hr39	ligand-dependent nuclear receptor	1.9	1.1	1.6	0.6	1.1	0.7	1.2						
pan	transcription factor	1.4	0.8	1.1	0.7	0.8	0.8	1.3						
CG13624	protein homodimerization	2.1	1.1	2.1	0.6	0.9	0.8	1.6						

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	
cnc	transcriptional activator	2.0	1.5	2.0	0.9	1.0	1.2	1.5							
Nfi	transcription factor	2.8	0.8	10.6	0.9	0.8	0.6	3.5							
CG3711	transcription factor	2.1	1.1	2.0	0.9	0.7	0.9	1.7							
CycT	cyclin-dependent protein kinase regulator	2.0	1.0	2.3	0.8	1.4	0.9	1.7							
ap	specific RNA polymerase II transcription factor	1.7	1.2	3.0	1.0	0.9	1.0	1.4	-1.0	1.2					
ct	specific RNA polymerase II transcription factor	1.6	1.0	2.8	0.9	1.1	0.9	1.5							
Taf110	general RNA polymerase II transcription factor	1.4	1.1	2.8	1.1	1.1	0.9	1.1	1.0	1.1					
ftz-f1	transcription cofactor	2.8	1.2	2.5	0.7	0.9	0.7	1.5							
disco	transcription factor	1.9	1.1	2.1	1.0	1.1	1.0	1.7							
az2	transcription regulator	1.7	1.2	2.0	1.9	1.9	1.0	1.1							
Su(2)	transcription regulator, ubiquitin-protein ligase	1.5	1.2	1.9	1.2	1.4	0.8	1.1							
CG30431	regulation of transcription from Pol II promoter	1.2	1.7	0.9	1.0	1.1	1.1	0.8	-1.3	-1.2					
HDAC6	histone deacetylase	1.1	1.6	1.2	0.9	1.2	1.2	0.9							
br	specific RNA polymerase II transcription factor	1.6	1.4	0.8	1.3	0.8	0.6	0.6							
CG17836	regulation of transcription, DNA-dependent	1.3	1.5	1.4	1.5	2.3	1.4	1.2	1.7	1.5	2.20	2.18	1.12	1.11	
Nurf-38	inorganic diphosphatase	1.3	1.6	1.1	0.9	1.6	1.1	0.9	-1.5	-1.2					
Tif-1A	RNA polymerase I and II transcription factor	1.6	0.7	3.2	0.8	1.5	0.8	1.9							
l(2)01424	translation initiation factor	1.4	1.1	1.0	1.0	1.4	0.9	1.2							
E2f	E2F transcription factor	2.1	1.2	1.6	0.9	1.4	0.6	1.1							
CG12190	transcription regulator	2.1	1.4	4.3	1.6	1.1	0.7	1.4							
CG3756	DNA-directed RNA polymerase	0.9	0.9	1.3	1.1	1.4	0.9	0.9	1.2	-1.0					
MTF-1	specific RNA polymerase II transcription factor	1.0	1.0	0.8	1.4	1.4	1.2	1.2	1.4	1.3					
Dr	specific RNA polymerase II transcription factor	1.4	1.3	1.3	1.0	1.5	1.1	1.1	1.1	-1.1					
Pph13	RNA polymerase II transcription factor	0.9	1.0	1.0	1.1	1.5	0.9	0.8	1.4	1.3					
hb	specific RNA polymerase II transcription factor	1.0	1.3	2.6	1.4	1.5	1.7	1.6							
Tif-1A	general RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.8	0.9	1.5	1.5	0.8	0.9	1.3	-1.4					
CG18013	transcriptional elongation regulator	0.9	1.0	1.1	1.1	1.6	1.1	0.9	-1.0	1.2					
Ssl1	general RNA polymerase II transcription factor	1.0	1.1	1.2	1.1	1.6	1.1	1.0							
sbb	transcription factor	2.3	2.1	12.1	1.1	1.6	1.9	2.1							
chm	histone acetyltransferase	0.8	0.7	1.1	1.5	1.6	0.9	1.1							
CG17803	transcription regulator	1.1	1.1	2.1	1.3	1.6	1.2	1.2							
CG17612	transcription regulator	0.4	1.3	0.3	1.1	1.6	3.0	1.2							
Trap170	RNA polymerase II transcription mediator	1.1	0.8	1.1	1.4	1.7	0.9	1.4							
Gcn2	eukaryotic elongation factor-2 kinase, receptor signaling protein serine/threonine kinase	0.8	0.8	0.8	1.3	1.9	1.0	1.0							
CG1716	transcription cofactor	1.4	1.1	1.3	1.2	2.0	0.9	1.1	1.1	1.1					
CG2678	transcription factor	0.9	1.5	2.3	0.9	2.0	1.5	1.1	1.3	1.3					
Tfb1	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.1	1.1	1.7	2.0	1.2	1.0							
Rpl1	DNA-directed RNA polymerase	1.1	1.0	1.6	1.4	2.3	0.9	0.9							
stc	RNA polymerase II transcription factor	1.0	0.9	1.2	1.5	2.5	1.1	1.2	1.2	-1.0					
D12	(regulation of transcription, DNA dependent)	0.9	1.2	1.1	2.1	2.6	0.9	0.7							
CG13185	centromeric DNA binding, steroidal hormone receptor	1.4	1.6	3.0	1.7	2.6	1.7	1.3							
bcd	specific RNA polymerase II transcription factor	0.1	3.0	0.9	1.6	4.6	3.5	0.1							
srp	general RNA polymerase II transcription factor	1.4	1.1	1.3	0.9	1.5	1.4	1.5							
CG15835	transcription regulator	1.5	0.8	3.0	1.0	2.5	0.8	2.3							
Pcaf	histone acetyltransferase	0.9	1.0	1.3	1.2	1.9	1.4	1.1	1.5	1.2	1.39	2.24	1.37	1.45	
CG5202	transcription regulator	1.1	0.8	0.9	1.2	1.7	0.9	1.2	1.7	1.2	1.65	1.29	1.22	1.59	
CG4413	transcription regulator	0.8	1.0	0.6	1.5	3.0	1.4	1.2			1.85	0.65	0.70	1.18	
CG6751	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	1.0	1.5	1.1	2.0	1.0	0.9	1.3	1.2	1.57	1.56	1.49	1.40	
dm	transcription factor	1.3	0.9	2.1	1.1	2.3	1.0	1.1	1.4	1.3	1.69	1.68	0.94	0.75	
mbf1	transcription coactivator, methyl-CpG binding	0.9	1.0	1.2	1.3	1.7	1.2	1.1	1.4	-1.0	2.18	1.67	1.23	1.47	
CG9305	transcription factor	1.1	1.1	0.5	1.9	3.2	1.3	0.9	1.3	1.2	2.21	1.55	1.16	1.81	
Rpl135	DNA-directed RNA polymerase	0.7	0.5	1.1	2.5	4.9	0.8	1.1	1.1	1.1	1.94	3.47	3.37	2.55	
CG7099	transcription cofactor	1.2	1.0	1.6	1.5	1.5	1.0	1.1							
pdm2	specific RNA polymerase II transcription factor	0.9	1.1	1.4	1.9	2.5	1.1	1.1							
cas	RNA polymerase II transcription factor	4.6	0.9	2.3	3.2	5.7	1.1	4.6							
CG8120	chromatin binding	0.6	1.1	1.5	8.0	9.8	2.6	1.9							
Ssrp	single-stranded DNA binding, single-stranded RNA binding	0.9	0.9	1.2	1.6	1.9	1.2	1.1	1.4	1.6	1.61	1.34	1.11	1.24	
h	specific transcriptional repressor	1.2	1.0	2.0	0.9	1.5	1.1	1.5	1.5	1.1					
Antp	specific RNA polymerase II transcription factor	3.2	1.1	8.0	1.1	1.7	1.2	3.0							
Dif	transcription factor	0.8	0.8	1.4	1.9	1.2	0.9	1.1							
Rpb11	DNA-directed RNA polymerase	0.7	0.8	0.7	2.0	1.2	0.9	0.8							
CG2129	transcription regulator	1.1	0.9	1.7	1.6	1.9	1.1	1.3							
CG31367	general RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.9	0.9	1.5	1.2	0.9	0.9							
Tra1	transcription cofactor, receptor signaling protein serine/threonine kinase	1.1	0.9	0.9	1.4	1.3	0.9	1.1							
gro	transcription corepressor	1.1	0.9	0.7	1.4	0.9	0.9	0.9							
Mad	RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.7	1.1	1.1	1.5	0.9	1.1							
eg	transcription factor	4.3	0.2	7.0	0.5	1.7	0.2	8.6							
pit	ATP-dependent RNA helicase	0.8	0.3	1.3	1.2	2.1	0.5	1.1	1.1	1.1					
dom	general RNA polymerase II transcription factor	1.1	0.5	1.1	1.3	1.5	0.9	1.6							
CG6272	protein heterodimerization	0.7	0.5	0.9	1.1	1.5	1.1	1.5	1.7	1.4	1.57	1.46	0.93	1.05	
Rpb10	DNA-directed RNA polymerase	0.7	0.8	0.9	1.4	1.2	1.0	0.9	1.5	1.2					
TfIIIB	general RNA polymerase II transcription factor	0.7	0.8	1.0	1.6	1.5	1.1	1.1							
CG5319	transcription regulator	0.9	0.7	1.1	1.4	1.0	0.7	0.9							
Dfd	RNA polymerase II transcription factor	0.8	0.7	0.8	1.4	1.1	0.9	1.1							

**Tabelle A3.4: Differenziell exprimierte Gene, die für Transkriptionsfaktoren kodieren.** Keines der gezeigten Gene war in den bakteriellen Microarrays verändert. Legende siehe Seite 161.

diese Arbeit									Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen- Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T
CG1442	RNA cap binding, translation initiation factor activity	0.8	0.6	1.1	1.0	1.4	1.7	1.3						
eIF2B-γ	translation initiation factor	0.8	0.7	0.7	1.2	1.3	0.9	1.1	1.4	1.3				
cup	translation regulator	0.8	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9	0.9						
CG12736	protein-synthesizing GTPase	0.7	0.8	0.9	1.2	1.5	0.9	0.9	1.2	-1.2				
CG8443	translation initiation factor	1.1	0.8	1.1	1.4	1.6	0.7	1.1						
Elf	translation release factor	1.1	1.1	1.4	1.1	1.7	1.0	1.1	1.2	1.1				
NHP2	structural constituent of ribosome	0.8	1.1	1.1	1.2	2.3	0.9	0.9	1.3	1.1				
EFTuM	translation elongation factor	0.9	1.2	1.2	1.4	1.5	0.9	0.7	-1.2	-1.5				
HBS1	translation elongation factor	1.1	1.0	0.9	1.1	1.9	1.1	1.1	1.5	1.2				
CG2017	GTP binding	0.8	0.9	0.9	1.2	1.5	0.9	0.7	1.5	-1.1	1.52	1.43	1.07	1.20
eIF-5C	translation initiation factor	0.8	0.9	0.9	1.1	0.7	0.9	0.7						

**Tabelle A3.5: Differenziell exprimierte Gene, die für Translationsfaktoren kodieren.** Keines der gezeigten Gene war in den bakteriellen Microarrays verändert. Legende siehe Seite 161.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)		P15	P8	H202	T	bak
Pdk	[pyruvate dehydrogenase (lipoamide)] kinase	1.4	1.4	1.4	1.0	0.6	1.2	1.3	-1.1	1.5						
Gad1	glutamate decarboxylase	5.3	1.1	2.8	1.1	0.4	0.4	1.2								
CG3861	citrate (Si)-synthase	3.2	1.7	4.3	1.1	0.6	0.7	1.1								
Pal	peptidylamidoglycolate lyase, peptidylamidoglycolate lyase	1.6	1.2	2.5	1.1	0.7	0.9	0.9								
Est9	carboxylesterase	1.6	1.3	2.8	0.7	0.6	0.9	1.9								
hIn	phenylalanine 4-monooxygenase, tryptophan 5-monooxygenase	1.3	1.4	0.9	0.7	0.6	1.2	1.1	1.3	2.0	1.73	1.62	1.47	1.15		
PGRP-SB1	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase (antimicrobial)	0.8	2.3	0.7	0.7	0.8	3.2	1.0	-2.0	4.2	0.19	0.34	1.50	1.69	1.6	1.6
CG5707	hydrolase	1.5	1.3	1.4	0.7	0.8	0.7	0.8	-1.1	-1.1	0.46	0.63	0.67	0.98		
tbl	pantothenate kinase	1.7	1.6	1.6	0.7	0.9	1.1	1.1	-1.0	-1.1						
CG3597	oxidoreductase	1.2	1.4	0.8	0.7	1.3	0.9	0.7	-1.3	-1.3						
CG11236	D-aspartate oxidase	1.1	1.4	0.9	0.6	1.2	1.1	0.9	-1.2	-1.2	0.46	0.68	0.89	0.78		
Tps1	alpha, alpha-trehalose-phosphate synthase (UDP-forming)	1.2	1.4	1.3	0.8	1.3	1.1	0.9	-1.1	-1.1						
Pscr	pyroline-5-carboxylate reductase	1.2	1.5	0.9	1.1	1.3	1.1	0.9	-1.4	-1.0						
CG8446	ligase, lipoyltransferase	1.2	1.6	0.9	0.9	1.0	1.1	0.8								
CG10352	4-nitrophenylphosphatase	1.9	1.7	1.2	0.9	0.9	0.9	0.9								
CG8889	hydrolase	0.9	1.5	0.7	1.3	0.6	0.9	0.5	-1.3	1.1						
CG4335	gamma-butyrobetaine dioxygenase	1.9	1.3	2.3	0.7	1.0	1.1	1.4	1.3	-1.1						
CG1906	protein serine/threonine phosphatase	3.0	1.7	2.6	1.0	1.4	0.9	1.4								
PGRP-SD	N-acetylmuramoyl-L-alanine amidase	2.0	2.1	1.4	0.9	1.3	1.9	1.9	1.1	2.5						1.6
CG4747	3-hydroxyisobutyrate dehydrogenase, phosphogluconate dehydrogenase (decarboxylating)	1.7	1.7	4.3	0.7	1.1	1.1	1.5								
Gs2	Glutamine synthetase 2	1.6	1.7	1.5	1.0	0.8	0.9	0.8								
CG3270	oxidoreductase	1.5	1.4	1.2	1.1	0.9	1.0	1.0	-1.5	-1.2	0.57	0.67	1.16	1.08		
CG7529	carboxylesterase	1.5	1.9	1.1	0.8	1.2	1.1	0.9	-1.5	-1.3	0.60	0.72	1.01	0.71		
CG5321	gamma-butyrobetaine dioxygenase	1.5	1.7	1.7	0.8	1.2	1.2	1.1	-1.5	-1.1						
l(1)G0334	pyruvate dehydrogenase (lipoamide)	1.7	1.6	1.3	0.9	0.9	0.9	0.9	-1.2	-1.4						
CG14291	N-sulfolglucosamine sulfolhydrolase	2.0	1.6	4.9	0.2	1.1	1.1	1.3	-1.1	-1.3						
Gdc	glutamate-cysteine ligase	2.6	1.1	2.1	0.8	1.0	0.9	1.6								
CG6661	1-pyrraline-5-carboxylate dehydrogenase	2.5	0.9	2.6	0.9	0.7	0.5	2.1	-1.1	-1.3						
CG4802	S-methyl-5-thioadenosine phosphorylase	1.4	1.3	1.2	0.9	1.3	0.9	0.9								
v	tryptophan 2,3-dioxygenase	1.4	1.3	1.3	0.9	1.5	1.1	1.1	-1.1	-1.6						
CG10184	threonine aldolase	1.5	1.6	0.9	0.9	2.1	2.0	1.9	1.0	1.6	0.79	0.98	1.11	2.40	1.6	1.6
CG4210	N-acetyltransferase	1.9	1.7	1.5	0.8	3.0	1.4	1.5	1.1	1.2						
CG3902	short-branched-chain-acyl-CoA dehydrogenase	1.6	1.7	1.5	0.8	1.5	1.4	1.3	1.1	1.3						
CG3752	Aldehyd dehydrogenase	1.5	1.7	1.2	0.8	1.5	1.1	0.9	1.3	-1.1						
ATPCL	ATP citrate synthase	1.4	1.4	0.9	1.0	1.6	1.3	1.3	-1.7	1.1						
CG4594	dodecenoyl-CoA delta-isomerase	1.6	1.7	2.0	0.9	1.9	1.2	1.2	1.4	1.2						
CG5955	UDP-Glc-Epimerase	1.6	1.6	2.6	0.8	1.6	1.4	1.2	2.1	1.4	2.70	1.85	1.86	1.22		
CG3590	adenylosuccinate lyase	1.6	1.6	4.0	1.1	2.5	1.6	1.6	3.3	2.8	2.75	2.19	1.98	1.15		
CG9547	glutaryl-CoA dehydrogenase	1.3	1.9	1.5	1.0	2.6	2.0	1.5	2.0	1.6	2.72	3.55	2.98	0.94		
CG3011	glycine hydroxymethyltransferase	1.3	1.7	1.3	0.7	3.2	2.3	1.9	2.4	2.4	2.70	2.92	1.98	0.95		
CG18547	oxidoreductase	1.4	2.0	1.1	1.1	2.8	2.0	1.2	1.4	1.6	3.13	2.87	1.73	0.55		
Got2	aspartate transaminase	0.9	1.4	1.1	0.9	1.6	1.3	1.0	1.3	1.4	1.85	2.06	2.15	0.97		
CG11307	transferase activity, transferring glycosyl groups	0.8	0.8	1.1	1.6	1.7	1.2	1.4	1.2	1.2						
l(3)02640	hydroxymethylbilane synthase, deaminase	0.9	0.8	1.9	1.9	1.9	0.9	1.1	-1.9	-1.1	1.81	1.72	0.94	1.34		
Dgp-1	hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides	1.1	1.1	1.9	1.1	1.6	1.1	1.2	2.0	1.3	3.79	2.40	1.39	2.07	1.6	1.6
CG5599	dihydrolipoamide branched chain acyltransferase	1.4	1.1	1.7	1.1	1.5	1.4	1.4	1.2	1.3						
CG8891	phosphoric monoester hydrolase	0.9	0.9	0.9	1.1	1.4	0.9	0.9	1.2	1.1						
CG6554	protein-arginine N-methyltransferase	0.8	0.9	0.9	1.4	1.4	0.9	0.9	1.2	1.1						
CG8199	3-methyl-2-oxobutanoate dehydrogenase (2-methylpropanoyl-transferring)	1.0	1.0	1.2	1.2	1.4	1.1	1.2								
CG7221	oxidoreductase activity, acting on CH-OH group of donors	1.0	1.0	1.3	1.1	1.4	1.0	1.0								
CG1753	cystathionine beta-synthase	0.8	1.1	0.9	1.1	1.5	1.1	0.8	1.4	1.2						
CG14648	(5-formyltetrahydrofolate cyclo-ligase Prot.Dom.)	1.0	0.9	1.3	1.1	1.6	1.0	1.1	1.4	1.1						
128up	hydrolase activity, acting on acid anhydrides, in phosphorus-containing anhydrides	1.0	1.0	1.2	1.2	1.6	1.1	0.9								
CG9519	choline dehydrogenase	1.0	0.9	0.9	1.7	1.7	1.4	1.1	-1.4	1.0						
Est5	carboxylesterase	1.0	1.0	1.1	0.9	1.7	1.1	1.1	-1.2	1.1						
Dph5	diphthine synthase, methyltransferase	1.1	1.1	1.2	0.9	2.0	1.1	0.9	1.3	1.1						
CG32922	dopamine beta monooxygenase	0.8	0.7	1.1	1.3	2.1	0.9	1.1	-1.1	-1.3						
Fmo-2	dimethylalanine monooxygenase (N-oxide-forming)	0.9	0.8	0.7	1.1	2.1	1.7	1.3								
CG4382	carboxylesterase	1.6	1.2	7.0	5.3	6.1	2.1	4.0								
CG4917	glutamate-cysteine ligase	1.4	0.8	1.6	1.1	1.4	0.8	1.2								
CG8132	nitrilase	0.9	1.0	0.9	1.2	1.9	1.4	1.1	1.4	1.2						
CG1544	oxoglutarate dehydrogenase (succinyl-transferring)	1.3	1.2	0.9	0.6	1.7	1.6	1.2	1.1	1.3						
CG6950	kynurenine-oxoglutarate transaminase	1.1	1.3	1.6	1.0	1.7	1.1	1.0	-1.5	-1.3						
CG12116	sepiapterin reductase	1.3	1.3	1.1	0.9	2.3	0.8	0.8	1.4	-1.1	0.86	0.86	0.61	0.99	1.6	1.6
CG12264	cystathionine gamma-lyase	0.9	0.8	1.0	1.1	1.9	1.1	1.1	2.0	1.3						
CG10638	aldehyde reductase	0.9	0.9	0.9	1.3	4.9	1.0	1.1	1.7	1.9	1.53	1.31	1.18	1.17		
CG17273	adenylosuccinate synthase	1.0	0.9	0.8	1.4	1.6	0.9	1.2	1.4	1.2	1.49	1.52	1.13	0.97		
Mocs1	(molybdopterin synthase complex)	1.2	1.1	1.4	0.9	1.6	1.0	1.1	1.4	1.4	2.46	2.49	1.40	2.24		
CG12224	oxidoreductase	1.4	1.0	1.4	1.1	3.7	0.8	1.3			5.49	3.89	2.04	0.90		
CG12766	aldehyde reductase	1.4	1.5	1.7	0.6	6.5	1.0	0.8	1.3	1.2	3.01	3.53	2.36	1.58		
e	beta-alanyl-dopamine synthase	0.9	1.1	0.6	0.9	1.6	0.8	0.6	-1.1	1.4						
hgo	homogentisate 1,2-dioxygenase	0.5	0.8	0.8	0.7	2.5	1.9	1.1	1.7	1.1	1.95	2.28	2.43	0.79		
CG1882	hydrolase	0.4	0.4	0.6	1.1	1.5	1.1	0.9	2.1	-1.2	1.78	1.90	1.18	1.76		
CG1344	protein kinase	0.6	0.5	0.6	1.1	1.6	0.8	0.9								
CG8526	lysophospholipase, asparaginase	1.0	0.7	1.7	1.5	1.9	0.9	1.4								
CG12404	oxidoreductase	0.7	0.6	1.1	2.6	1.5	0.7	0.9	1.1	-1.3						
CG11796	4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase	0.5	1.0	1.4	1.5	4.0	2.1	1.1	-2.5	1.3	2.47	2.73	2.39	1.05		
CG8147	alkaline phosphatase	0.5	0.4	0.1	1.5	0.9	0.6	0.8	-2.2	-1.9	0.08	0.15	0.08	0.86		
Ddc	aromatic-L-amino-acid decarboxylase	0.7	0.8	0.5	1.4	0.8	1.0	0.9								
CG14022	acylphosphatase	0.6	1.2	0.7	1.0	1.2	1.0	0.4			1.17	1.66	1.03	0.77		
CG12338	D-aspartate oxidase	0.7	1.2	0.7	0.9	1.1	0.9	0.6	-1.0	-1.1						
PH4oEFB	procollagen-proline 4-dioxygenase	0.7	0.8	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9								
CG7115	protein serine/threonine phosphatase	0.6	0.8	0.8	1.1	1.1	1.0	0.8	1.1	-1.2						
Nsf2	hydrolase	0.7	0.7	0.9	0.9	1.3	1.1	1.1	1.1	1.2						
CG9302	protein disulfide isomerase	0.7	0.7	1.3	1.1	1.1	1.2	1.3								
CG17486	asparagine synthase (glutamine-hydrolyzing)	0.7	0.7	0.8	1.3	1.0	0.8	1.0								
CG31030	copper, zinc superoxide dismutase	0.6	0.6	1.0	1.3	0.9	0.8	0.8	1.1	-1.2						
Aph-4	alkaline phosphatase	0.5	0.5	0.4	1.1	1.3	0.9	1.1	-2.5	-1.9	0.57	0.62	0.68	0.75		
Sh3b	copper, zinc superoxide dismutase	0.7	0.6	0.6	1.4	1.1	0.8	0.9								
CG15012	beta-N-acetylhexosaminidase	0.7	0.6	0.6	1.2	0.9	0.9	0.9	1.4	1.3						
CG31469	protein tyrosine phosphatase	0.6	0.6	0.3	1.1	1.3	1.1	0.9								
Trx-2	thioredoxin	0.7	0.7	0.4	1.0	1.1	0.9	0.9								
CG1441	oxidoreductase	0.5	0.5	0.6	1.1	1.3	1.5	1.2	-1.3	-1.1						

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)		P15	P8	H2O2	T	bak	
ninaA	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase	0.5	0.5	0.3	1.2	0.7	1.0	0.9	-1.4	1.5							
CG31743	HNK-1 sulfotransferase	0.3	0.4	0.3	1.0	1.0	1.2	1.1	-1.2	1.5	1.65	1.63	1.47	1.20			
CG6910	oxidoreductase	0.5	0.6	0.6	0.8	1.1	1.4	1.2	-1.2	1.5	2.65	2.18	2.14	0.93			
CG4757	carboxylesterase	0.8	0.5	0.6	0.9	1.1	2.8	3.7	-1.1	5.8	0.36	0.42	1.38	2.07	IFG		
CG12375	hydrolase	0.8	0.5	0.6	1.1	1.3	0.9	1.0									
CG8481	N-acetyltransferase, furin	0.8	0.7	0.7	1.3	1.0	0.7	0.8									
CG1600	alcohol dehydrogenase activity, zinc-dependent	0.8	0.7	1.1	0.9	1.1	0.8	0.9			2.07	1.60	0.91	1.14			
CG5431	tyrosine-ester sulfotransferase	0.5	0.5	0.7	1.3	1.1	0.9	1.2	-1.2	1.1							
Cyp1	peptidyl-prolyl cis-trans isomerase	0.2	0.5	0.4	1.1	0.3	1.5	0.7									
CG5026	protein tyrosine/serine/threonine phosphatase	0.8	0.6	0.9	1.0	1.3	0.9	1.2	-1.1	1.2							
CG10585	trans-hexaprenyltransferase	1.1	0.6	1.0	1.0	1.1	0.7	0.9									
CG3253	N-acetylglucosaminide beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase	1.1	0.6	0.8	1.0	1.3	0.9	1.4									
Cct2	choline-phosphate cytidyltransferase	0.8	0.7	0.5	0.9	0.6	0.8	0.9	-1.0	-1.3							
CG9436	aldehyde reductase	0.6	0.7	0.6	0.7	0.6	0.8	0.8	-1.4	-1.1							
Acyp2	Acylphosphatase 2	0.6	0.7	0.5	1.1	0.4	0.8	0.7	-1.0	-1.2							
CG5397	sterol O-acyltransferase, hydrolase	0.6	0.8	0.7	1.1	0.6	0.9	0.8	-1.3	1.0	0.57	0.72	1.16	0.93			
Dat	aralkylamine N-acetyltransferase, arylamine N-acetyltransferase	0.7	0.8	0.5	0.8	0.6	0.8	0.7	-1.5	-1.2							
Cat	catalase	1.1	1.2	1.3	0.8	0.7	1.1	1.0	-1.2	1.0							
CG7145	1-pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase	1.1	0.9	1.1	0.9	0.7	0.9	0.9									
Pbm	peptidylglycine monooxygenase	1.0	1.1	1.0	1.0	0.7	0.9	0.8	-1.1	1.1							
CG6656	acid phosphatase	1.1	1.6	2.0	0.9	0.7	0.8	0.8	-1.1	-1.0							
CG9027	superoxide dismutase	1.0	0.8	0.7	0.7	0.6	0.8	0.9	-1.2	1.1							
CG5493	cysteine dioxygenase	1.1	1.2	0.8	0.7	1.1	1.1	1.1	-1.4	-1.6							

Tabelle A3.6: Differenziell exprimierte Gene, die für diverse Enzyme kodieren. Legende siehe Seite 161.

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004			
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	sO2/cs8	w1O2	w6O2	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)		P15	P8	H2O2	T
Odp56d	odorant binding	1.3	1.3	0.9	1.1	0.7	1.1	1.1	-1.5	1.4					
Pbprp2	pheromone binding; phenylalkylamine binding;	0.7	0.8	0.4	1.1	0.7	0.9	0.9	-1.6	1.1					
Odp56h	odorant binding	0.4	0.5	0.2	0.8	0.5	1.3	1.3							
Odp18a	odorant binding	0.7	0.7	0.5	0.9	0.5	0.8	0.8							
Odp56g	odorant binding	0.6	0.6	0.3	1.2	0.5	0.8	0.8	-1.5	-1.0	0.65	0.74	0.85	1.12	
Odp56e	odorant binding	0.5	0.5	0.3	1.2	0.5	0.9	1.1	-1.4	1.2	0.52	0.45	0.63	0.66	
Odp56a	unknown	0.1	0.4	0.1	1.2	1.2	3.7	1.6	-1.5	2.8	0.39	0.57	0.79	0.79	
Odp57c	odorant binding	0.3	0.3	0.1	1.3	0.8	0.7	0.9			0.58	0.55	1.07	1.00	
Odp8a	odorant binding	0.5	0.5	0.3	1.1	0.9	0.7	0.9	-1.3	-1.1					
Odp19b	odorant binding	0.7	0.8	0.6	1.2	1.2	0.8	0.9	1.3	-1.3					
as	phosphatidylethanolamine binding	1.7	0.4	0.7	1.4	1.5	0.9	3.7							
Pbprp5	pheromone binding	0.8	0.7	0.5	7.0	0.9	1.1	1.4							
Odp99b	odorant binding	0.8	1.3	0.3	1.3	2.3	1.5	0.9	-3.3	-4.5	0.42	0.46	0.52	0.85	
Or71a	olfactory receptor	0.8	0.7	1.0	0.8	1.9	0.6	1.1							
Or85d	olfactory receptor	0.5	1.2	3.7	1.5	2.1	4.0	2.3							
Or49a	olfactory receptor	0.6	0.8	5.7	2.1	2.6	1.3	1.3							
Or1a	olfactory receptor	0.2	1.0	0.7	0.9	3.0	10.6	2.5	1.0	1.2					
Or85c	olfactory receptor	1.3	2.8	2.0	0.9	3.2	2.0	0.9							
Or85b	olfactory receptor	1.0	0.8	3.5	1.5	3.0	3.0	3.2							
Or2a	olfactory receptor	0.9	0.8	1.4	1.1	2.3	1.1	1.3			1.09	0.59	1.23	1.10	
Or63a	olfactory receptor	1.9	1.1	3.0	1.3	1.6	1.2	1.1							
Os9	unknown (olfactory specific)	2.0	1.3	1.4	0.7	1.0	1.0	1.1			0.62	0.52	0.86	0.79	
Pbprp1	pheromone binding	2.3	1.4	2.1	1.4	2.1	1.1	1.9	1.0	-1.2					
Pbprp3	pheromone binding	2.6	0.9	2.1	1.2	1.9	1.1	3.0	1.1	-1.2					
Os-C	pheromone binding	2.6	0.9	2.1	0.4	3.5	0.9	3.0	-1.2	-1.5					
Os-E	pheromone binding	3.0	1.1	1.7	0.4	0.8	1.3	3.7							

## Legende:

Pbprp2	pheromon bindende Proteine
Odp99b	Odorant bindende Proteine
Or63a	Geruchsrezeptoren
Os9	unbekannt
as	antennales Protein

**Tabelle A3.7: Differenziell exprimierte Gene, deren Produkte für Proteine kodieren, die bei der Geruchs- und Geschmackswahrnehmung beteiligt sind. Allgemeine Legende siehe Seite 161.**



diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(O2)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak		
CG4721	metalloendopeptidase	1.4	1.2	0.9	0.9	1.4	1.1	1.3									
CG31619	procollagen N-endopeptidase	1.4	0.9	1.9	0.8	0.6	0.9	1.2									
CG31619	procollagen N-endopeptidase	1.5	9.2	2.0	1.1	0.9	0.8	0.2									
CG31619	procollagen N-endopeptidase	1.6	1.4	2.3	1.5	1.5	1.0	1.1			1.23	1.53	1.25	1.13			
CG9003	proteolysis and peptidolysis	1.4	1.0	1.1	0.7	0.8	1.0	1.3			1.50	1.65	1.16	1.21			
CG9461	ubiquitin-protein ligase	1.5	1.4	2.3	0.8	0.8	1.3	1.6							I		
CG4165	ubiquitin-specific protease-like, cysteine-type endopeptidase	2.0	1.6	2.1	1.1	1.1	1.0	1.2	-1.0	-1.2					I		
CG8188	ubiquitin conjugating enzyme	2.5	1.2	2.1	0.8	0.9	0.9	1.9							I		
CG4914	serine-type endopeptidase	2.5	1.4	3.5	0.9	0.9	0.8	1.0							I		
CG5863	cathepsin D, pepsin A	7.5	1.1	11.3	0.8	2.3	0.5	4.9							I		
Bruce	ubiquitin conjugating enzyme	1.6	1.1	1.6	1.0	1.1	1.1	1.7							I		
CG8464	serine-type peptidase	2.0	0.8	2.6	1.0	1.2	0.9	2.6							I		
CG31766	peptidyl-di-peptidase A	2.3	1.0	2.8	1.1	1.3	1.1	1.7	1.1	1.7					I		
Ubc-E2H	ubiquitin conjugating enzyme	1.5	0.9	1.4	1.1	1.0	0.9	1.5	1.3	-1.0					I		
ome	dipeptidyl-peptidase IV	1.5	1.3	2.0	0.7	1.5	1.1	1.4							I		
mmd	metalloendopeptidase	1.7	1.1	1.4	0.7	0.9	0.6	1.4							I		
CG5527	endothelin-converting enzyme	2.1	1.4	3.5	0.4	1.1	0.9	1.2	1.2	1.3					I		
Acer	peptidyl-di-peptidase A	1.3	1.5	0.8	0.7	0.7	0.8	0.6	-2.1	-1.5	0.61	0.65	0.82	1.03			
CG9508	neprilysin	1.4	1.4	0.8	0.7	0.6	1.0	1.0	-1.4	-1.1	0.44	0.60	0.65	0.77	G		
aTry	trypsin	1.1	78.8	1.6	0.9	0.0	294.1	1.1	-1.2	-1.4	0.80	0.86	0.72	0.49	I G		
CG6372	leucyl aminopeptidase	0.3	9.8	0.5	0.8	0.3	9.8	0.3	1.2	-1.6							
Jon65Aiv	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	1.1	45.3	2.5	0.8	0.1	52.0	1.4	-4.0	-2.1	0.49	0.62	0.60	0.32	I + G		
CG10472	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	0.8	2.6	0.9	0.9	0.5	2.5	0.8	-4.0	-4.6	0.34	0.49	0.65	0.16	I		
Ser99Da /// Ser99Db	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	0.9	9.2	1.9	0.3	0.1	8.0	0.9	-5.2	-3.1	0.44	0.59	0.68	0.17			
CG12374	carboxypeptidase A	1.6	22.6	2.0	0.6	0.0	24.3	2.0	-46.8	-159.8	0.06	0.10	0.22	0.03			
CG13095	aspartic-type endopeptidase, pepsin A	1.0	12.1	2.6	0.2	0.2	7.5	1.1	-2.8	-6.8	0.37	0.45	0.70	0.13			
aTry	trypsin	1.3	32.0	2.5	0.4	0.1	27.9	1.1	-1.8	-2.1	0.65	0.77	0.62	0.25	I		
Jon99Fii	serine-type endopeptidase, elastase	0.6	22.6	2.1	0.5	0.2	13.0	0.4	-7.1	-4.5	0.32	0.48	0.72	0.14	I		
Jon99Cii	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	4.6	11.3	4.0	0.3	0.1	11.3	6.1	-5.2	-3.0	0.41	0.55	0.72	0.15	I		
Jon25Biii	serine-type endopeptidase, elastase	1.2	55.7	2.0	0.3	0.1	55.7	1.3	-27.3	-93.1	0.08	0.23	0.64	0.04	I + G		
yip7	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	2.6	5.7	2.6	0.5	0.1	6.5	6.1	-2.8	-2.6	0.45	0.57	0.79	0.19	I		
eTry	trypsin	0.5	3.5	1.1	0.7	0.5	7.5	1.2	-4.4	-2.2	0.28	0.36	0.39	0.20	I		
Jon65Aiii	serine-type endope																

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004				
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8	(02)	(Age)	P15	P8	H202	T	bak	
REG	proteasome complex	0.8	0.8	0.9	1.4	1.7	1.1	1.1	1.2	1.2						
CalpB	calpain	0.9	0.8	1.3	1.4	1.1	0.9	1.0	1.3	1.5						
sopeptidase-T-3	ubiquitin thiolesterase	0.9	0.8	1.1	1.5	1.2	0.8	0.9								
δTryl/ yTryl CG300	trypsin, serine-type endopeptidase	1.4	4.3	1.1	1.6	1.2	1.1	0.5	-9.5	-2.1	0.49	0.51	0.52	0.20		
Jon99Fi	chymotrypsin, trypsin	0.2	16.0	1.5	3.5	0.6	24.3	0.2	-5.9	-2.9	0.06	0.10	0.30	0.03	I	
Jon74E	chymotrypsin, trypsin	1.1	1.5	2.8	2.1	0.7	1.6	1.3	-2.0	-2.3	0.22	0.33	0.28	0.09	I	
Uba1	ubiquitin activating enzyme, ubiquitin-protein ligase	0.7	0.9	0.8	1.5	1.5	1.1	0.9			1.48	1.66	1.03	1.34		
Rpt1	proteasome regulatory particle, base subcomplex	0.7	0.9	0.7	1.1	1.0	1.1	0.9			1.84	1.42	1.13	1.19		
Pros4bgr2	proteasome core complex	0.7	0.8	0.7	1.0	0.9	1.0	0.9	-1.3	1.1	1.61	1.46	1.05	0.98		
Rpn9	proteasome regulatory particle, lid subcomplex	0.7	0.8	0.9	1.0	0.9	0.9	0.9	-1.1	1.1	1.60	1.43	1.03	1.01		
CG16705	chymotrypsin, trypsin, monophenol monooxygenase	0.6	0.8	0.5	0.9	0.9	1.1	0.9	-1.4	1.1	0.56	0.87	1.18	1.00		
Rpn7	proteasome regulatory particle, lid subcomplex	0.7	0.8	0.6	1.1	0.8	1.0	0.9								
Rpn3	proteasome regulatory particle, base subcomplex	0.7	1.1	0.8	1.1	1.1	1.2	0.9	-1.1	1.3						
CG7023	ubiquitin-specific protease	0.7	0.8	0.6	1.1	1.0	1.2	0.9								
Uch	ubiquitin thiolesterase	0.7	1.0	0.7	1.0	0.8	1.0	0.8								
CG9649	chymotrypsin, trypsin	0.7	0.9	0.7	0.9	0.9	1.1	0.9							I+G	
U205070	proteasome core complex	0.7	0.9	0.5	1.0	0.9	1.0	0.8								
Pros45	proteasome regulatory particle, base subcomplex	0.7	0.9	0.7	1.1	0.8	0.9	0.8	-1.0	1.2	1.51	1.30	1.02	0.98		
ProsMA5	proteasome core complex	0.7	0.9	0.5	1.3	1.0	1.0	0.8	1.1	-1.1	1.58	1.46	1.07	1.12		
Rpn12	proteasome regulatory particle, lid subcomplex	0.7	0.9	0.5	1.1	0.8	0.9	0.8	-1.1	1.1	1.77	1.60	1.46	1.12		
Pros55	proteasome core complex	0.7	0.8	0.5	1.1	0.8	0.9	0.8	1.2	1.5	1.57	1.44	1.06	0.99		
Pros33	proteasome core complex	0.6	0.8	0.4	1.1	1.0	0.9	0.8			1.58	1.34	0.94	0.90		
Pros29	proteasome core complex	0.6	0.8	0.5	1.1	0.8	1.0	0.9			1.66	1.39	0.95	0.91		
Pros35	proteasome core complex	0.7	0.7	0.6	0.9	1.0	0.9	0.9			1.97	1.92	1.10	1.12		
CG17331	proteasome core complex	0.5	0.7	0.7	1.0	1.0	1.0	0.9			1.97	1.56	1.02	0.97		
CG4406	cysteine-type peptidase, GPI-anchor transamidase	0.7	0.7	0.7	1.1	0.9	1.1	1.0								
catD	cathepsin D	0.5	0.7	0.6	1.1	0.8	1.1	0.9	1.0	1.4						
CG5909	serine-type endopeptidase	0.5	0.7	0.7	1.1	1.7	1.9	1.1	1.1	1.2					I+G	
CG8329	chymotrypsin, trypsin	0.6	0.7	0.4	1.1	0.9	1.1	1.0	-1.2	-1.4					I	
CG30090	serine-type peptidase, chymotrypsin, trypsin	0.5	0.7	0.1	0.5	1.1	1.0	0.8							I+G	
CG30090	serine-type peptidase, chymotrypsin, trypsin	0.4	0.6	0.0	0.7	0.4	1.4	0.7								
CG7722	serine-type endopeptidase inhibitor	0.2	0.3	0.2	1.1	0.9	1.5	1.2								
CG8539	metallocarboxypeptidase	0.3	0.1	0.2	1.1	0.7	0.6	1.2								
CG30421	ubiquitin-specific protease	0.1	0.1	0.1	1.2	1.2	0.9	1.1								
ninaG	cysteine-type endopeptidase; oxidoreductase, acting on CH-OH groups	0.4	0.4	0.6	1.1	1.5	1.3	1.0								
CG11529	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	0.2	0.4	0.2	0.9	0.2	1.4	1.1			0.33	0.44	1.05	0.85	I	
CG7829	chymotrypsin, trypsin	0.3	0.2	0.3	1.1	0.7	0.8	1.3	1.2	-1.2	0.63	0.77	0.90	0.97	I	
CG13779	proteasome complex	0.6	0.7	0.4	1.4	0.6	0.8	0.7			1.61	1.41	0.81	1.02	I	
CG7220	ubiquitin conjugating enzyme	0.4	0.5	0.4	1.5	1.1	0.8	0.7	-1.3	-1.1						
CG6798	ubiquitin-specific protease	0.5	0.6	0.7	1.4	0.4	0.7	0.6	1.5	1.0					I	
Itequila	serine-type endopeptidase, elastase	0.4	0.5	0.5	1.2	1.3	0.7	0.5	1.3	-1.2						
CG32479	ubiquitin-specific protease	0.7	0.3	1.1	1.6	1.4	0.7	1.3								
DpplII	dipeptidyl-peptidase III	0.6	0.7	0.5	1.0	1.1	0.9	0.8	1.0	-1.4						
Pros27	proteasome core complex	0.7	0.7	0.6	1.0	1.0	0.9	0.9								
Nlor	serine-type endopeptidase inhibitor	0.7	0.6	1.0	1.1	1.4	0.8	0.9								
CG32523	serine-type endopeptidase, chymotrypsin	0.7	0.7	0.8	1.1	0.8	1.0	1.1	1.1	-1.2					I	
CG6687	serine-type endopeptidase inhibitor	0.6	0.6	1.1	0.8	1.2	1.9	1.7	1.4	2.6	3.20	2.16	1.25	1.64	G	
CG9772	SCF ubiquitin ligase complex	0.4	0.5	0.7	1.1	1.5	1.3	1.4	1.2	1.1	2.18	1.84	1.85	1.76	I	
CG11951	membrane alanyl aminopeptidase	0.4	0.4	0.5	1.0	1.2	1.1	1.1	-1.1	1.2						
CG2816	serine-type endopeptidase inhibitor	0.3	0.4	0.2	0.4	0.3	0.9	1.1	-1.1	1.1					I	
CG13344	SCF ubiquitin ligase complex	0.6	0.5	0.8	1.2	0.8	1.1	0.9							I	
CG8066	cysteine protease inhibitor	0.6	0.7	0.5	1.3	0.8	1.0	0.8	1.3	1.5					I	
Sbx	ubiquitin conjugating enzyme	0.7	0.7	0.7	1.0	0.7	0.9	0.9							I	
CG8979	proteasome inhibitor	0.7	0.9	0.6	1.0	0.9	1.1	0.8	1.2	-1.3					I	
CG31199	trypsin	0.7	0.8	0.5	0.9	0.8	1.1	0.9	-1.2	1.3	0.63	0.82	1.33	1.06	I	
CG9676	serine-type endopeptidase	0.8	0.7	0.7	1.1	0.8	1.1	1.1								
CG9507	metalloendopeptidase, neprilysin	0.9	0.7	0.5	0.9	0.7	0.6	0.9	-1.3	-1.2						
sda	membrane alanyl aminopeptidase	1.3	0.7	0.8	1.1	1.1	0.7	1.2			0.60	0.70	0.89	0.89		
amon	proprotein convertase 2, peptidase	0.9	0.6	0.5	1.4	1.1	0.7	1.1	-1.1	1.1						
CG3107	metalloendopeptidase	0.8	0.7	0.7	1.1	1.9	0.8	0.8								
CG7791	mitochondrial intermediate peptidase	0.8	0.7	0.8	1.1	1.2	1.1	1.3								
Rpn17	proteasome regulatory particle, lid subcomplex	0.8	0.7	0.5	1.5	1.2	0.9	0.9			1.74	1.64	0.95	0.99		
Timp	metalloendopeptidase inhibitor	0.8	0.7	0.8	0.9	0.9	1.0	1.1	1.1	1.3						
CG5823	ubiquitin-protein ligase	0.9	0.7	0.8	1.1	1.1	0.9	1.0	1.1	-1.2						
Sul(dx)	ubiquitin-protein ligase	0.8	0.7	1.1	1.4	0.9	0.9	0.9								
Ppn	serine-type endopeptidase inhibitor, metallopeptidase	0.9	0.6	0.8	0.7	1.0	1.0	1.2								
Spn5	serine-type endopeptidase inhibitor	0.8	0.6	0.8	1.0	0.8	1.1	1.4	1.0	1.6					G	
CG18477 /// CG31780	serine-type endopeptidase	0.8	0.4	1.1	1.3	1.6	0.7	1.5								
CG2924	ubiquitin conjugating enzyme	0.8	0.5	1.5	0.8	0.8	0.7	1.1								
CG32479	ubiquitin-specific protease	0.8	0.2	1.1	1.1	1.0	0.3	1.3								
CG4650	serine-type endopeptidase	0.3	0.4	0.8	8.0	6.1	2.0	1.3							I	
CG4502	ubiquitin conjugating enzyme	0.7	0.4	2.0	1.1	2.0	0.8	1.2							I	
CalpA	calpain	1.1	0.6	1.1	1.5	1.7	0.8	1.2	1.3	1.4						
CG31954	trypsin, chymotrypsin	0.5	0.3	0.8	1.3	2.3	0.7	1.1			0.22	0.46	1.23	1.40	I	
I	ubiquitin-protein ligase	0.9	0.7	0.6	1.2	1.1	0.8	0.9			0.65	0.70	0.80	1.10	I	
Idc	insulysin	0.8	0.9	0.7	1.1	1.5	1.1	0.9								
26-29kD-proteinase	cathepsin K	1.1	1.1	0.7	1.1	1.1	1.1	1.0								
CG1102	serine-type endopeptidase, trypsin, monophenol monooxygenase	1.1	1.1	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9								
CG10602	leukotriene-A4 hydrolase, metallopeptidase	0.9	1.1	0.7	1.1	1.3	1.1	1.0	-1.3	-1.2						
Nedd8	protein binding (Prot Dom. ubiquitin)	0.8	1.0	0.5	1.3	0.6	0.9	0.7								
Ance	peptidyl-dipeptidase A	0.8	1.1	0.5	1.1	1.1	1.3	1.1			0.70	0.90	1.03	0.56		
Ser7	serine-type endopeptidase, trypsin	0.8	1.0	0.7	0.9	0.8	1.0	0.8	-1.3	-1.2	0.62	0.70	1.05	0.85		
CG1773	trypsin	0.8	0.8	0.6	1.1	0.9	0.8	0.8			0.56	0.40	0.91	0.91	I	
CG10031	serine-type endopeptidase inhibitor	1.0	1.5	0.4	1.0	0.8	1.1	0.8			0.58	0.59	0.85	1.34	I	
CG5390	trypsin, chymotrypsin	1.1	1.0	0.6	1.1	1.0	1.0	1.0	-1.7	-1.0	0.62	0.80	1.13	0.98	I	
Nep2	metalloendopeptidase, endothelin-converting enzyme	0.8	0.8	0.7	0.9	0.9	0.9	0.9	-1.5	-1.1	0.52	0.79	1.08	1.00		
CG5384	ubiquitin-specific protease	0.8	0.8	0.7	1.3	1.1	0.9	0.9			1.71	1.28	0.96	1.06		
CG12000	proteasome core complex	0.8	0.8	0.7	1.0	1.0	0.9	0.9			1.64	1.43	1.07	1.01		
Pros26	proteasome core complex	0.8	0.8	0.6	1.0	1.0	0.9	0.9			1.61	1.43	1.04	0.94		
Pros25	proteasome core complex	0.8	0.8	0.7	1.1	0.9	0.9	0.9			1.78	1.59	1.03	0.90		
Pros26.4	proteasome regulatory particle, base subcomplex	0.9	1.0	0.7	1.0	0.9	1.0	0.9			1.77	1.60	1.10	1.04		
Pros28.1	proteasome core complex	0.8	0.8	0.5	1.1	0.9	0.9	0.9								
CG16713	serine-type endopeptidase inhibitor	0.8	1.1	0.5	1.1	0.7	1.3	1.0	-1.2	1.8					I	
Sys	cysteine protease inhibitor	0.8	0.8	0.6	1.2	0.9	1.0	1.0	-1.1	1.6					I	

diese Arbeit										Landis 2004		Girardot et al. 2004					
Gen-Symbol	Molekulare Funktion	s8/cs8	s25/cs25	s02/cs8	w102	w602	s25/s8	cs25/cs8		(O2)	(Age)	P15	P8	H2O2	T	bak	
CG4847	cathepsin K, cysteine-type endopeptidase	1.1	0.9	0.6	0.8	0.6	0.8	0.9		-3.0	-2.4	0.30	0.48	0.82	0.87		
Spn1	serine-type endopeptidase inhibitor	0.8	0.9	0.7	0.7	0.7	1.1	0.9		-1.4	1.1						
CG8184	ubiquitin-protein ligase	1.3	1.3	1.3	0.7	1.1	1.4	1.1									
CG13340	leucyl aminopeptidase	0.4	1.7	2.8	0.6	0.4	3.7	0.8		1.2	-1.8						
CG14527	metalloendopeptidase	1.5	1.3	1.1	0.7	0.9	1.2	1.5		-1.4	1.6	0.36	0.61	0.98	1.01		
8Try	trypsin	5.3	1.3	6.5	0.3	0.5	1.7	6.5		-3.9	-2.5	0.22	0.25	0.63	0.80		
CG18493	serine-type peptidase	1.6	1.3	1.2	0.5	1.1	2.1	3.5		-4.7	-2.5	0.48	0.63	1.04	0.20		
CG6663	serine-type endopeptidase inhibitor	1.1	3.2	4.6	0.7	0.3	7.5	1.1		-1.8	-1.2	0.39	0.52	0.92	1.38		
CG6663	serine-type endopeptidase inhibitor	1.0	2.3	1.6	0.2	0.2	16.0	3.0		-1.7	-1.2	0.31	0.51	0.78	1.06		
CG11459	cathepsin L	0.9	0.8	1.3	0.5	0.5	0.6	0.7		-1.1	1.5						
Spn27A	serine-type endopeptidase inhibitor	1.1	0.9	1.1	0.9	0.5	1.2	1.4		1.6	1.6	1.59	1.61	1.42	1.06		
Pros1a	ubiquitin-protein ligase	0.9	0.8	0.9	1.0	0.7	0.8	0.9				1.44	1.63	0.89	1.29		
CG4439	leucyl aminopeptidase	1.3	6.1	2.3	0.6	0.4	7.5	1.2		1.2	-2.1						
CG13830	cysteine protease inhibitor	1.0	0.9	0.7	1.1	0.6	0.8	0.9									
CG16712	serine-type endopeptidase inhibitor	1.1	1.0	0.9	1.0	0.5	0.9	0.9		-1.1	1.3						
Upd10	ubiquitin conjugating enzyme	0.9	0.9	0.8	0.9	0.6	0.9	0.8									
Cp1	cathepsin L	0.8	0.8	0.7	0.9	0.6	0.9	0.9		1.3	1.3						
CG9953	lysosomal Pro-X carboxypeptidase	1.1	1.1	0.9	0.8	0.6	1.1	1.1		-1.4	1.0						
CG2358	serine-type peptidase	1.0	1.1	1.1	1.0	0.7	1.0	0.9		-1.5	-1.1						

## Legende:

CG13830	cysteine protease inhibitor
CG16712	serine-type endopeptidase inhibitor
Upd10	Ubiquitin related
CG9953	sonstiges
CG2358	serine-type peptidase/ trypsin/ chymotrypsin
Pros25	proteasome related
Mmp1	metalloendopeptidase

**Tabelle A3.8: Differenziell exprimierte Gene, deren Produkte den Proteinabbau beeinflussen.** Allgemeine Legende siehe Seite 161.

## Legende zu den Tabellen

0.7	grün nicht fett	Verglichen mit der Kontrolle beträgt die Expression noch 71% (entspricht -1,41 in den Spalten Landis)
0.7	grün fett	Verglichen mit der Kontrolle beträgt die Expression zwischen 50% und 70% (entspricht -1,5 bis -2 in den Spalten Landis)
0.3	leuchtend grün fett	Verglichen mit der Kontrolle beträgt die Expression weniger als 50% (entspricht weniger als -2 in den Spalten Landis)
2.1	leuchtend rot fett	Verglichen mit der Kontrolle beträgt die Expression mehr als 200% (mehr als verdoppelt) (entspricht mehr als 2 in den Spalten Landis)
1.6	rot fett	Verglichen mit der Kontrolle beträgt die Expression 141% (entspricht 1,5 bis 2 in den Spalten Landis)
1.4	rot nicht fett	Verglichen mit der Kontrolle beträgt die Expression zwischen 150% und 200% (entspricht 1,4 in den Spalten Landis)
3.2	nicht färbig, nicht fett	Signal ist in beiden zu vergleichenden Microarrays als abwesend gewertet, oder der Fehler über die 16 detektierten spots ist zu groß. Transkriptionsunterschied unwahrscheinlich oder unsicher

**Gene Symbol:** Gene-Name oder Symbol, wie in der *flybase* angegeben

**Molekulare funktion:** Gene Ontology, wie sie in der *flybase* angegeben ist. Wenn die Beschreibung für „Cellular component“ oder „Biological process“ aussagekräftiger ist, wurde die entsprechende Beschreibung angegeben. Waren in der *flybase* keinerlei Beschreibungen angegeben wurden die Protein-Domänen in Klammern angegeben (z.B.: Prot.Dom.: SDR)

**s8/cs8:** Transkriptmenge in Köpfen 8 Tage alter *sn<sup>1</sup>*-Fliegen verglichen mit Köpfen 8 Tage alter CantonS-Fliegen.

**s25/cs25:** Transkriptmenge in Köpfen 25 Tage alter *sn<sup>1</sup>*-Fliegen verglichen mit Köpfen 25 Tage alter CantonS-Fliegen.

**sO2/cs8:** Transkriptmenge in Köpfen 8 Tage alter *sn<sup>1</sup>*-Fliegen, die einen Tag lang mit O<sub>2</sub> begast wurden, verglichen mit Köpfen 8 Tage alter CantonS-Fliegen

**w1O2:** Transkriptmenge in Köpfen 8 Tage alter *w<sup>1118</sup>*-Fliegen, die einen Tag lang mit O<sub>2</sub> begast wurden, verglichen mit Köpfen 8 Tage alter *w<sup>1118</sup>*-Fliegen

**w6O2:** Transkriptmenge in Köpfen 8 Tage alter *w<sup>1118</sup>*-Fliegen, die 6 Tage lang mit O<sub>2</sub> begast wurden, verglichen mit Köpfen 8 Tage alter *w<sup>1118</sup>*-Fliegen

**s25/s8:** Transkriptmenge in Köpfen 25 Tage alter *sn<sup>1</sup>*-Fliegen verglichen mit Köpfen 8 Tage alter *sn<sup>1</sup>*-Fliegen.

**cs25/cs8:** Transkriptmenge in Köpfen 25 Tage alter CantonS-Fliegen verglichen mit Köpfen 8 Tage alter CantonS-Fliegen.

**Landis 2004: Landis et al., 2004 (supporting table 1):**

O2: 3 Tage alte Fliegen wurden 7 Tage mit Sauerstoff begast  
Age: 61 Tage alte Fliegen verglichen mit 10 Tage alten Fliegen

**Girardot 2004: Girardot et al., 2004**

(red corresponding to upregulation, green to downregulation) with thresholds corresponding to fold changes of 1.8 (dark colors), 1.5 (medium) and 1.25 (light) (aus Legende additional file 1)

**P15:** 15mM Paraquat

**P5:** 5mM Paraquat

**H2O2:** 1%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**T:** 12μM Tunicamycin

---

## **7. Literaturverzeichnis**

---

- **Abraham RT, Tibbetts RS.** Cell biology. Guiding ATM to broken DNA. *Science*. 2005 Apr 22;308(5721):510-1. No abstract available.
- **Abu-Shumays RL, Fristrom JW.** IMP-L3, A 20-hydroxyecdysone-responsive gene encodes *Drosophila* lactate dehydrogenase: structural characterization and developmental studies. *Dev Genet*. 1997;20(1):11-22.
- **Agarwal A, Said TM.** Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int*. 2005 Mar;95(4):503-7. Review.
- **Agianian B, Tucker PA, Schouten A, Leonard K, Bullard B, Gros P.** Structure of a *Drosophila* sigma class glutathione S-transferase reveals a novel active site topography suited for lipid peroxidation products. *J Mol Biol*. 2003 Feb 7;326(1):151-65.
- **Aguirre T, Van Den Bosch L, Goetschalckx K, Tilkin P, Mathijs G, Cassiman JJ, Robberecht W.** Increased sensitivity of fibroblasts from amyotrophic lateral sclerosis patients to oxidative stress. *Ann Neurol*. 1998 Apr;43(4):452-7.
- **Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, Lees AJ, Cairns N, Marsden CD, Jenner P, Halliwell B.** Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra. *J Neurochem*. 1997 Sep;69(3):1196-203.
- **Altarescu G, Moore DF, Schiffmann R.** Effect of genetic modifiers on cerebral lesions in Fabry disease. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2148-50.
- **Andersen JK.** Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nat Med*. 2004 Jul;10 Suppl:S18-25. Review.
- **Andreyev AY, Kushnareva YE, Starkov AA.** Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Biochemistry (Mosc)*. 2005 Feb;70(2):200-14. Review.
- **Arbeitman MN, Furlong EE, Imam F, Johnson E, Null BH, Baker BS, Krasnow MA, Scott MP, Davis RW, White KP.** Gene expression during the life cycle of *Drosophila melanogaster*. *Science*. 2002 Sep 27;297(5590):2270-5. Erratum in: *Science* 2002 Nov 8;298(5596):1172.
- **Aust AE, Eveleigh JF.** Mechanisms of DNA oxidation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999 Dec;222(3):246-52. Review.
- **Ausubel FM, Brent R, Kingston RE, Moore DD, Seidman JG, Smith JA, Struhl K.** *Current Protocols in Molecular Biology*. New York: John Wiley & Sons. (1996).
- **Balaban RS, Nemoto S, Finkel T.** Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005 Feb 25;120(4):483-95. Review.
- **Barja G.** Free radicals and aging. *Trends Neurosci*. 2004 Oct;27(10):595-600. Review.
- **Barzilai A, Yamamoto K.** DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair (Amst)*. 2004 Aug-Sep;3(8-9):1109-15. Review.
- **Bascunan-Castillo EC, Erickson RP, Howison CM, Hunter RJ, Heidenreich RH, Hicks C, Trouard TP, Gillies RJ.** Tamoxifen and vitamin E treatments delay symptoms in the mouse model of Niemann-Pick C. *J Appl Genet*. 2004;45(4):461-7.
- **Bayersdorfer F.** Untersuchungen zur Degeneration von dopaminergen Neuronen im Gehirn von *Drosophila melanogaster*. Universität Regensburg. 2005. Diplomarbeit.
- **Benedetti A., Comporti M. and Esterbauer H.** Identification of 4-hydroxynonenal as a cytotoxic product originating from the peroxidation of liver microsomal lipids. *Biochim Biophys Acta* 620 (1980), pp. 281–296

- **Berlett BS, Stadtman ER.** Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem.* 1997 Aug 15;272(33):20313-6. Review.
- **Bertl A.** Untersuchungen zur Biologie von Parasiten in *Drosophila melanogaster*. Universität Regensburg. 2005. Diplomarbeit.
- **Boonstra J, Post JA.** Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene.* 2004 Aug 4;337:1-13. Review.
- **Botella JA, Ulschmid JK, Gruenewald C, Moehle C, Kretzschmar D, Becker K, Schneuwly S.** The *Drosophila* carbonyl reductase sniffer prevents oxidative stress-induced neurodegeneration. *Curr Biol.* 2004 May 4;14(9):782-6.
- **Boulton SJ, Jackson SP.** Identification of a *Saccharomyces cerevisiae* Ku80 homologue: roles in DNA double strand break rejoining and in telomeric maintenance. *Nucleic Acids Res.* 1996 Dec 1;24(23):4639-48.
- **Bourtzis K, Pettigrew MM, O'Neill SL.** *Wolbachia* neither induces nor suppresses transcripts encoding antimicrobial peptides. *Insect Mol Biol.* 2000 Dec;9(6):635-9.
- **Boveris A, Chance B.** The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J.* 1973 Jul;134(3):707-16.
- **Boyd JB, Harris PV.** Isolation and characterization of a photorepair-deficient mutant in *Drosophila melanogaster*. *Genetics.* 1987 Jun;116(2):233-9.
- **Bradford MM.** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-54.
- **Brand AH, Perrimon N.** Targeted gene expression as a means of altering cell fates and generating dominant phenotypes. *Development.* 1993. 118: 401-415.
- **Brand M, Henderson R, Parson WW, Schatz G, William TL.** Energy Conversion: Mitochondria and Chloroplasts. In *Molecular Biology Of The Cell*, S.653-720, Alberts B., Bray D., Lewis J., Raff M., Roberts K., Watson J.D (Eds.), 3. Aufl. New York & London: Garland Publishing, Inc, 1994
- **Bruijn LI, Beal MF, Becher MW, Schulz JB, Wong PC, Price DL, Cleveland DW.** Elevated free nitrotyrosine levels, but not protein-bound nitrotyrosine or hydroxyl radicals, throughout amyotrophic lateral sclerosis (ALS)-like disease implicate tyrosine nitration as an aberrant in vivo property of one familial ALS-linked superoxide dismutase 1 mutant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jul 8;94(14):7606-11.
- **Budka H.** Neuropathology of prion diseases. *Br Med Bull.* 2003;66:121-30. Review.
- **Budman J, Chu G.** Processing of DNA for nonhomologous end-joining by cell-free extract. *EMBO J.* 2005 Feb 23;24(4):849-60. Epub 2005 Feb 3.
- **Butterfield DA, Boyd-Kimball D.** Amyloid beta-peptide(1-42) contributes to the oxidative stress and neurodegeneration found in Alzheimer disease brain. *Brain Pathol.* 2004 Oct;14(4):426-32. Review.
- **Butterfield DA, Koppal T, Howard B, Subramaniam R, Hall N, Hensley K, Yatin S, Allen K, Aksenov M, Aksenova M, Carney J.** Structural and functional changes in proteins induced by free radical-mediated oxidative stress and protective action of the antioxidants N-tert-butyl-alpha-phenylnitron and vitamin E. *Ann N Y Acad Sci.* 1998 Nov 20;854:448-62. Review.

- **Cairo G, Recalcati S, Pietrangelo A, Minotti G.** The iron regulatory proteins: targets and modulators of free radical reactions and oxidative damage. *Free Radic Biol Med.* 2002 Jun 15;32(12):1237-43. Review.
- **Campos AR, Grossman D, White K.** Mutant alleles at the locus *elav* in *Drosophila melanogaster* lead to nervous system defects. A developmental-genetic analysis. *J Neurogenet* 1985;197-218
- **Carter CA, Kane CJ.** Therapeutic potential of natural compounds that regulate the activity of protein kinase C. *Curr Med Chem.* 2004 Nov;11(21):2883-902. Review.
- **Casellas P, Galiegue S, Basile AS.** Peripheral benzodiazepine receptors and mitochondrial function. *Neurochem Int.* 2002 May;40(6):475-86. Review.
- **Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De Castro J, Espinosa E, Redondo A, Sereno M, Garcia-Cabezas MA, Vara JA, Dominguez-Caceres A, Perona R, Gonzalez-Baron M.** Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human cancer (Spain). *Cancer Causes Control.* 2004 Sep;15(7):707-19. Review.
- **Chaudhuri P, Wieghardt K, Weyhermuller T, Paine TK, Mukherjee S, Mukherjee C.** Biomimetic metal-radical reactivity: aerial oxidation of alcohols, amines, aminophenols and catechols catalyzed by transition metal complexes. *Biol Chem.* 2005 Oct;386(10):1023-33. Review.
- **Claridge-Chang A, Wijnen H, Naef F, Boothroyd C, Rajewsky N, Young MW.** Circadian regulation of gene expression systems in the *Drosophila* head. *Neuron.* 2001 Nov 20;32(4):657-71.
- **Clark ME, Anderson CL, Cande J, Karr TL.** Widespread prevalence of wolbachia in laboratory stocks and the implications for *Drosophila* research. *Genetics.* 2005 Aug;170(4):1667-75. Epub 2005 Jun 3.
- **Coon MJ.** Multiple oxidants and multiple mechanisms in cytochrome P450 catalysis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003 Dec 5;312(1):163-8. Review.
- **Coulom H, Birman S.** Chronic exposure to rotenone models sporadic Parkinson's disease in *Drosophila melanogaster*. *J Neurosci.* 2004 Dec 1;24(48):10993-8.
- **D'Amelio F, Kraft LM, D'Antoni-D'Amelio E, Benton EV, Miquel J.** Ultrastructural findings in the brain of fruit flies (*Drosophila melanogaster*) and mice exposed to high-energy particle radiation. *Scan Electron Microsc.* 1984;(Pt 2):801-12.
- **D'Amelio FE, Kraft LM, Benton EV, Miquel J.** An electron-microscopic study of the brain of the fruit fly, *Drosophila melanogaster*, exposed to high-LET krypton (84Kr) particle radiation. *Acta Neuropathol (Berl).* 1982;57(1):37-44.
- **Dauer W, Przedborski S.** Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron.* 2003 Sep 11;39(6):889-909. Review.
- **Davies KJ.** Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:1-31. Review.
- **De Gregorio E, Spellman PT, Rubin GM, Lemaitre B.** Genome-wide analysis of the *Drosophila* immune response by using oligonucleotide microarrays. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Oct 23;98(22):12590-5. Epub 2001 Oct 16.
- **del Aguila MA, Longstreth WT Jr, McGuire V, Koepsell TD, van Belle G.** Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology.* 2003 Mar 11;60(5):813-9.
- **Dexter DT, Carter CJ, Wells FR, Javoy-Agid F, Agid Y, Lees A, Jenner P, Marsden CD.** Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem.* 1989 Feb;52(2):381-9.



- **Doorn JA, Maser E, Blum A, Claffey DJ, Petersen DR.** Human carbonyl reductase catalyzes reduction of 4-oxonon-2-enal. *Biochemistry*. 2004 Oct 19;43(41):13106-14.
- **Doorn JA, Maser E, Blum A, Claffey DJ, Petersen DR.** Human carbonyl reductase catalyzes reduction of 4-oxonon-2-enal. *Biochemistry*. 2004 Oct 19;43(41):13106-14.
- **Doorn JA, Petersen DR.** Covalent modification of amino acid nucleophiles by the lipid peroxidation products 4-hydroxy-2-nonenal and 4-oxo-2-nonenal. *Chem Res Toxicol*. 2002 Nov;15(11):1445-50.
- **Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I.** Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Prog Lipid Res*. 2004 May;43(3):200-27. Review.
- **Egli D, Selvaraj A, Yepiskoposyan H, Zhang B, Hafen E, Georgiev O, Schaffner W.** Knockout of 'metal-responsive transcription factor' MTF-1 in *Drosophila* by homologous recombination reveals its central role in heavy metal homeostasis. *EMBO J*. 2003 Jan 2;22(1):100-8.
- **Elefant F, Palter KB.** Tissue-specific expression of dominant negative mutant *Drosophila* HSC70 causes developmental defects and lethality. *Mol Biol Cell*. 1999 Jul;10(7):2101-17.
- **Elfenbein IB.** Dystonic juvenile idiocy without amaurosis, a new syndrome. Light and electron microscopic observations of cerebrum. *Johns Hopkins Med J*. 1968 Nov;123(5):205-21.
- **Enayati AA, Ranson H, Hemingway J.** Insect glutathione transferases and insecticide resistance. *Insect Mol Biol*. 2005 Jan;14(1):3-8. Review.
- **Espejo C, Carrasco J, Hidalgo J, Penkowa M, Garcia A, Saez-Torres I, Martinez-Caceres EM.** Differential expression of metallothioneins in the CNS of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroscience*. 2001;105(4):1055-65.
- **Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H.** Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*. 1991;11(1):81-128. Review.
- **Finkel T, Holbrook NJ.** Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000 Nov 9;408(6809):239-47. Review.
- **Freeman MR, Dobritsa A, Gaines P, Segraves WA, Carlson JR.** The dare gene: steroid hormone production, olfactory behavior, and neural degeneration in *Drosophila*. *Development*. 1999 Oct;126(20):4591-602.
- **Fujita, S.C., Zipursky, S.L., Benzer, S., Ferrus, A., and Shotwell, S.L.** Monoclonal antibodies against the *Drosophila* nervous system. *Neurobiology* 1982; 79, 7929-7933.
- **Gallagher J, Zelenko O, Walts AD, Sigman DS.** Protease activity of 1,10-phenanthroline-copper(I). Targeted scission of the catalytic site of carbonic anhydrase. *Biochemistry*. 1998 Feb 24;37(8):2096-104.
- **Gems D, McElwee JJ.** Broad spectrum detoxification: the major longevity assurance process regulated by insulin/IGF-1 signaling? *Mech Ageing Dev*. 2005 Mar;126(3):381-7. Review.
- **Gieche J, Mehlfase J, Licht A, Zacke T, Sitte N, Grune T.** Protein oxidation and proteolysis in RAW264.7 macrophages: effects of PMA activation. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Apr 23;1538(2-3):321-8.

- **Gilbert LI.** Halloween genes encode P450 enzymes that mediate steroid hormone biosynthesis in *Drosophila melanogaster*.  
Mol Cell Endocrinol. 2004 Feb 27;215(1-2):1-10. Review.
- **Girardot F, Monnier V, Tricoire H.** Genome wide analysis of common and specific stress responses in adult *Drosophila melanogaster*.  
BMC Genomics. 2004 Sep 30;5(1):74.
- **Giulivi C, Davies KJ.** Dityrosine and tyrosine oxidation products are endogenous markers for the selective proteolysis of oxidatively modified red blood cell hemoglobin by (the 19 S) proteasome.  
J Biol Chem. 1993 Apr 25;268(12):8752-9.
- **Glantzounis GK, Tsimoyiannis EC, Kappas AM, Galaris DA.** Uric acid and oxidative stress.  
Curr Pharm Des. 2005;11(32):4145-51. Review.
- **Gloor GB, Preston CR, Johnson-Schlitz DM, Nassif NA, Phillis RW, Benz WK, Robertson HM, Engels WR.** Type I repressors of P element mobility.  
Genetics. 1993 Sep;135(1):81-95.
- **Gonzalez FJ.** Cytochrome P450 humanised mice.  
Hum Genomics. 2004 May;1(4):300-6. Review.
- **Gorski MM, Eeken JC, de Jong AW, Klink I, Loos M, Romeijn RJ, van Veen BL, Mullenders LH, Ferro W, Pastink A.** The *Drosophila melanogaster* DNA Ligase IV gene plays a crucial role in the repair of radiation-induced DNA double-strand breaks and acts synergistically with Rad54.  
Genetics. 2003 Dec;165(4):1929-41.
- **Graham LA, Davies PL.** The odorant-binding proteins of *Drosophila melanogaster*: annotation and characterization of a divergent gene family.  
Gene. 2002 Jun 12;292(1-2):43-55.
- **Grieneisen ML, Warren JT, Gilbert LI.** Early steps in ecdysteroid biosynthesis: evidence for the involvement of cytochrome P-450 enzymes.  
Insect Biochem Mol Biol. 1993 Jan;23(1):13-23.
- **Griebl S.** *Drosophila melanogaster* als Modellorganismus für die Parkinsonerkrankung: Untersuchungen von oxidativem Stress und der Proteasomenfunktion.  
Universität Regensburg. 2005. Diplomarbeit
- **Grune T, Davies KJ.** Oxidative stress, antioxidant defenses, and damage removal, repair, and replacement systems.  
IUBMB Life. 2000 Oct-Nov;50(4-5):279-89. Review.
- **Grune T, Jung T, Merker K, Davies KJ.** Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusion bodies, plaques, lipofuscin, ceroid, and 'aggresomes' during oxidative stress, aging, and disease.  
Int J Biochem Cell Biol. 2004 Dec;36(12):2519-30. Review.
- **Grune T, Merker K, Sandig G, Davies KJ.** Selective degradation of oxidatively modified protein substrates by the proteasome.  
Biochem Biophys Res Commun. 2003 Jun 6;305(3):709-18. Review.
- **Grune T, Reinheckel T, Joshi M, Davies KJ.** Proteolysis in cultured liver epithelial cells during oxidative stress. Role of the multicatalytic proteinase complex, proteasome.  
J Biol Chem. 1995 Feb 3;270(5):2344-51.
- **Grune T.** Oxidative stress, aging and the proteasomal system.  
Biogerontology. 2000;1(1):31-40. Review.
- **Grünwald C.** Bedeutung von oxidativem Stress für die Neurodegenerationsmutante sniffer in *Drosophila melanogaster*.  
Universität Regensburg. 2002. Diplomarbeit
- **Halliwell B, Gutteridge JMC.** Free Radicals in Biology and Medicine, 3. Aufl. Oxford: Oxford University Press, 1999

- **Harman.** Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol.* 1956; (298-300)
- **Harper ME, Bevilacqua L, Hagopian K, Weindruch R, Ramsey JJ.** Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling. *Acta Physiol Scand.* 2004 Dec;182(4):321-31. Review.
- **Hekmat-Scafe DS, Scafe CR, McKinney AJ, Tanouye MA.** Genome-wide analysis of the odorant-binding protein gene family in *Drosophila melanogaster*. *Genome Res.* 2002 Sep;12(9):1357-69.
- **Herman MM and Miquel J.** Electron microscopic studies of aging in *Drosophila* brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971 Jan;30(1):148-9.
- **Herman MM, Miquel J, Johnson M.** Insect brain as a model for the study of aging. Age-related changes in *drosophila melanogaster*. *Acta Neuropathol (Berl).* 1971;19(3):167-83.
- **Ho RYN, Liebman JF and Valentine JS.** Biological Reactions of Dioxygen: An introduction. In: *Active Oxygen In Biochemistry*, Vol. 3, S.1-36, Valentine J.S., Foote C.J., Greenberg A., Liebman J.F. (Eds.), London; Glasgow; Weinheim; New York; Tokyo; Melbourne; Madras: Blackie Academics & Professionals, 1995
- **Holmes DS, Quigley M.** A rapid boiling method for the preparation of bacterial plasmids. *Anal Biochem.* 1981 Jun;114(1):193-7.
- **Huang X, Suyama K, Buchanan J, Zhu AJ, Scott MP.** A *Drosophila* model of the Niemann-Pick type C lysosome storage disease: *dnpc1a* is required for molting and sterol homeostasis. *Development.* 2005 Nov;132(22):5115-24. Epub 2005 Oct 12.
- **Imlay JA..** Pathways of oxidative damage. *Annu Rev Microbiol.* 2003;57:395-418. Review.
- **Ince PG, Tomkins J, Slade JY, Thatcher NM, Shaw PJ.** Amyotrophic lateral sclerosis associated with genetic abnormalities in the gene encoding Cu/Zn superoxide dismutase: molecular pathology of five new cases, and comparison with previous reports and 73 sporadic cases of ALS. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998 Oct;57(10):895-904.
- **Irving P, Troxler L, Heuer TS, Belvin M, Kopczynski C, Reichhart JM, Hoffmann JA, Hetru C.** A genome-wide analysis of immune responses in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Dec 18;98(26):15119-24. Epub 2001 Dec 11.
- **Jeyakumar M, Butters TD, Dwek RA, Platt FM.** Glycosphingolipid lysosomal storage diseases: therapy and pathogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2002 Oct;28(5):343-57. Review.
- **Kanzok SM, Fechner A, Bauer H, Ulschmid JK, Muller HM, Botella-Munoz J, Schneuwly S, Schirmer R, Becker K.** Substitution of the thioredoxin system for glutathione reductase in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 2001 Jan 26;291(5504):643-6.
- **Karanjawala ZE, Lieber MR.** DNA damage and aging. *Mech Ageing Dev.* 2004 Jun;125(6):405-16. Review.
- **Kikuchi A, Takeda A, Onodera H, Kimpara T, Hisanaga K, Sato N, Nunomura A, Castellani RJ, Perry G, Smith MA, Itoyama Y.** Systemic increase of oxidative nucleic acid damage in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neurobiol Dis.* 2002 Mar;9(2):244-8.
- **Klamt F, Dal-Pizzol F, Conte da Frota ML JR, Walz R, Andrades ME, da Silva EG, Brentani RR, Izquierdo I, Fonseca Moreira JC.** Imbalance of antioxidant defense in mice lacking cellular prion protein. *Free Radic Biol Med.* 2001 May 15;30(10):1137-44.

- **Kotamraju S, Tampo Y, Keszler A, Chitambar CR, Joseph J, Haas AL, Kalyanaraman B.** Nitric oxide inhibits H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced transferrin receptor-dependent apoptosis in endothelial cells: Role of ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 16;100(19):10653-8.
- **Kretzschmar D, Tschape J, Bettencourt Da Cruz A, Asan E, Poeck B, Strauss R, Pflugfelder GO.** Glial and neuronal expression of polyglutamine proteins induce behavioral changes and aggregate formation in *Drosophila*. *Glia*. 2005 Jan 1;49(1):59-72.
- **Kumar RA, Koc A, Cerny RL, Gladyshev VN.** Reaction mechanism, evolutionary analysis, and role of zinc in *Drosophila* methionine-R-sulfoxide reductase. *J Biol Chem*. 2002 Oct 4;277(40):37527-35. Epub 2002 Jul 26.
- **Kwong LK, Mockett RJ, Bayne AC, Orr WC, Sohal RS.** Decreased mitochondrial hydrogen peroxide release in transgenic *Drosophila melanogaster* expressing intramitochondrial catalase. *Arch Biochem Biophys*. 2000 Nov 15;383(2):303-8.
- **Landis GN, Abdueva D, Skvortsov D, Yang J, Rabin BE, Carrick J, Tavare S, Tower J.** Similar gene expression patterns characterize aging and oxidative stress in *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 May 18;101(20):7663-8. Epub 2004 May 10.
- **Le Bourg E.** Oxidative stress, aging and longevity in *Drosophila melanogaster*. *FEBS Lett*. 2001 Jun 8;498(2-3):183-6. Review.
- **Lee YS, Carthew RW.** Making a better RNAi vector for *Drosophila*: use of intron spacers. *Methods*. 2003 Aug;30(4):322-9.
- **Leonarduzzi G, Arkan MC, Basaga H, Chiarpotto E, Sevanian A, Poli G.** Lipid oxidation products in cell signaling. *Free Radic Biol Med*. 2000 May 1;28(9):1370-8. Review.
- **Levine RL, Williams JA, Stadtman ER, Shacter E.** Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Meth Enzymol* 233 (1994), pp 346–357
- **Levine RL.** Oxidative modification of glutamine synthetase. I. Inactivation is due to loss of one histidine residue. *J Biol Chem*. 1983 Oct 10;258(19):11823-7.
- **Lewis DF.** 57 varieties: the human cytochromes P450. *Pharmacogenomics*. 2004 Apr;5(3):305-18. Review.
- **Lichtlen P, Schaffner W.** Putting its fingers on stressful situations: the heavy metal-regulatory transcription factor MTF-1. *Bioessays*. 2001 Nov;23(11):1010-7. Review.
- **Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ.** High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet*. 1999 Jan;21(1 Suppl):20-4. Review.
- **Lober G, Kittler L.** Selected topics in photochemistry of nucleic acids. Recent results and perspectives. *Photochem Photobiol*. 1977 Feb;25(2):215-33. Review.
- **Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, Follettie MT, Gallo MV, Chee MS, Mittmann M, Wang C, Kobayashi M, Horton H, Brown EL.** Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nat Biotechnol*. 1996 Dec;14(13):1675-80.
- **Ludatscher RM, Naveh Y, Auslaender L, Gellei B.** Electron microscopic studies in lipid storage disease. *Isr J Med Sci*. 1981 May;17(5):323-30.
- **Luo Y, Amin J, Voellmy R.** Ecdysterone receptor is a sequence-specific transcription factor involved in the developmental regulation of heat shock genes. *Mol Cell Biol*. 1991 Jul;11(7):3660-75.

- **Luque T, O'Reilly DR.** Functional and phylogenetic analyses of a putative *Drosophila melanogaster* UDP-glycosyltransferase gene. *Insect Biochem Mol Biol.* 2002 Dec;32(12):1597-604.
- **Macario AJ, Conway de Macario E.** Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med.* 2005 Oct 6;353(14):1489-501. Review.
- **Maccioni RB, Munoz JP, Barbeito L.** The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res.* 2001 Sep-Oct;32(5):367-81. Review.
- **MacDonald ME, Gines S, Gusella JF, Wheeler VC.** Huntington's disease. *Neuromolecular Med.* 2003;4(1-2):7-20. Review.
- **Maser E and Oppermann UC.** Molecular and structural aspects of xenobiotic carbonyl metabolizing enzymes. Role of reductases and dehydrogenases in xenobiotic phase I reactions. *Toxicology.* 2000 Apr 3;144(1-3):71-81. Review.
- **Maser E.** Neuroprotective role for carbonyl reductase? *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Feb 24;340(4):1019-22. Epub 2005 Dec 28.
- **Matsui P, DePaulo J, Buratowski S.** An interaction between the Tfb1 and Ssl1 subunits of yeast TFIIF correlates with DNA repair activity. *Nucleic Acids Res.* 1995 Mar 11;23(5):767-72.
- **Maughan NJ, Lewis FA, Smith V.** An introduction to arrays. *J Pathol.* 2001 Sep;195(1):3-6. Review.
- **Melzig J, Rein KH, Schafer U, Pfister H, Jackle H, Heisenberg M, Raabe T.** A protein related to p21-activated kinase (PAK) that is involved in neurogenesis in the *Drosophila* adult central nervous system. *Curr Biol.* 1998 Nov 5;8(22):1223-6.
- **Meriin AB, Sherman MY.** Role of molecular chaperones in neurodegenerative disorders. *Int J Hyperthermia.* 2005 Aug;21(5):403-19. Review.
- **Miquel J, Lundgren PR, Bensch KG.** Effects of oxygen-nitrogen (1:1) at 760 Torr on the life span and fine structure of *Drosophila melanogaster*. *Mech Ageing Dev.* 1975 Jan-Feb;4(1):41-57.
- **Missirlis F, Phillips JP, Jackle H.** Cooperative action of antioxidant defense systems in *Drosophila*. *Curr Biol.* 2001 Aug 21;11(16):1272-7.
- **Missirlis F, Rahlfs S, Dimopoulos N, Bauer H, Becker K, Hilliker A, Phillips JP, Jackle H.** A putative glutathione peroxidase of *Drosophila* encodes a thioredoxin peroxidase that provides resistance against oxidative stress but fails to complement a lack of catalase activity. *Biol Chem.* 2003 Mar;384(3):463-72.
- **Missirlis F, Ulschmid JK, Hirosawa-Takamori M, Gronke S, Schafer U, Becker K, Phillips JP, Jackle H.** Mitochondrial and cytoplasmic thioredoxin reductase variants encoded by a single *Drosophila* gene are both essential for viability. *J Biol Chem.* 2002 Mar 29;277(13):11521-6. Epub 2002 Jan 16
- **Möhle C.** Molekulare und genetische Analyse des sniffer Gens in *Drosophila melanogaster*. Universität Regensburg. 2001. Diplomarbeit
- **Moreira PI, Honda K, Liu Q, Santos MS, Oliveira CR, Aliev G, Nunomura A, Zhu X, Smith MA, Perry G.** Oxidative stress: the old enemy in Alzheimer's disease pathophysiology. *Curr Alzheimer Res.* 2005 Oct;2(4):403-8. Review.
- **Morrow G, Samson M, Michaud S, Tanguay RM.** Overexpression of the small mitochondrial Hsp22 extends *Drosophila* life span and increases resistance to oxidative stress. *FASEB J.* 2004 Mar;18(3):598-9. Epub 2004 Jan 20.

- **Morrow G, Tanguay RM.** Heat shock proteins and aging in *Drosophila melanogaster*. *Semin Cell Dev Biol.* 2003 Oct;14(5):291-9. Review.
- **Mortimer CE.** Chemie: Das Basiswissen der Chemie. 6.Aufl. Stuttgart; New York: Thieme, 1996 [Kapitel 24]
- **Muckenthaler M, Gunkel N, Frishman D, Cyrklaff A, Tomancak P, Hentze MW.** Iron-regulatory protein-1 (IRP-1) is highly conserved in two invertebrate species--characterization of IRP-1 homologues in *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Eur J Biochem.* 1998 Jun 1;254(2):230-7.
- **Mydlac K.** Tierexperimentelle Untersuchungen zu antioxidativen Enzymen und Hitzeschockproteinen als endogene Schutzsysteme bei Herzinsuffizienz. Dissertation. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité, 2002 Oct.
- **Nagano S, Satoh M, Sumi H, Fujimura H, Tohyama C, Yanagihara T, Sakoda S.** Reduction of metallothioneins promotes the disease expression of familial amyotrophic lateral sclerosis mice in a dose-dependent manner. *Eur J Neurosci.* 2001 Apr;13(7):1363-70.
- **Nebert DW, Gonzalez FJ.** P450 genes and evolutionary genetics. *Hosp Pract (Off Ed).* 1987 Mar 15;22(3):63-74.
- **Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW.** P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics.* 1996 Feb;6(1):1-42. Review.
- **Ohara H, Miyabe Y, Deyashiki Y, Matsuura K, Hara A.** Reduction of drug ketones by dihydrodiol dehydrogenases, carbonyl reductase and aldehyde reductase of human liver. *Biochem Pharmacol.* 1995 Jul 17;50(2):221-7.
- **Olanow CW, Jenner P, Brooks D.** Dopamine agonists and neuroprotection in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1998 Sep;44(3 Suppl 1):S167-74. Review.
- **Orino K, Lehman L, Tsuji Y, Ayaki H, Torti SV, Torti FM.** Ferritin and the response to oxidative stress. *Biochem J.* 2001 Jul 1;357(Pt 1):241-7.
- **Pampols T, Pineda M, Giros ML, Ferrer I, Cusi V, Chabas A, Sanmarti FX, Vanier MT, Christomanou H.** Neuronopathic juvenile glucosylceramidosis due to sap-C deficiency: clinical course, neuropathology and brain lipid composition in this Gaucher disease variant. *Acta Neuropathol (Berl).* 1999 Jan;97(1):91-7.
- **Park JH, Helfrich-Forster C, Lee G, Liu L, Rosbash M, Hall JC.** Differential regulation of circadian pacemaker output by separate clock genes in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Mar 28;97(7):3608-13.
- **Parkes TL, Elia AJ, Dickinson D, Hilliker AJ, Phillips JP, Boulianne GL.** Extension of *Drosophila* lifespan by overexpression of human SOD1 in motoneurons. *Nat Genet.* 1998 Jun;19(2):171-4.
- **Parkes TL, Hilliker AJ, Phillips JP.** Motoneurons, reactive oxygen, and life span in *Drosophila*. *Neurobiol Aging.* 1999 Sep-Oct;20(5):531-5. Review.
- **Perrin-Nadif R, Dusch M, Koch C, Schmitt P, Mur JM.** Catalase and superoxide dismutase activities as biomarkers of oxidative stress in workers exposed to mercury vapors. *J Toxicol Environ Health.* 1996 Jun 7;48(2):107-19.
- **Peterson SR, Stackhouse M, Waltman MJ, Chen F, Sato K, Chen DJ.** Characterization of two DNA double-stranded break repair-deficient cell lines that express inactive DNA-dependent protein kinase catalytic subunits. *J Biol Chem.* 1997 Apr 11;272(15):10227-31.

- **Phillips JP, Parkes TL, Hilliker AJ.** Targeted neuronal gene expression and longevity in *Drosophila*. *Exp Gerontol*. 2000 Dec;35(9-10):1157-64.
- **Philpott DE, Bensch KG, Miquel J.** Life span and fine structural changes in oxygen-poisoned *Drosophila melanogaster*. *Aerosp Med*. 1974 Mar;45(3):283-9.
- **Piette J.** Biological consequences associated with DNA oxidation mediated by singlet oxygen. *J Photochem Photobiol B*. 1991 Dec;11(3-4):241-60. Review.
- **Platt FM, Neises GR, Reinkensmeier G, Townsend MJ, Perry VH, Proia RL, Winchester B, Dwek RA, Butters TD.** Prevention of lysosomal storage in Tay-Sachs mice treated with N-butyldeoxynojirimycin. *Science*. 1997 Apr 18;276(5311):428-31.
- **Puranam KL, Wu G, Strittmatter WJ, Burke JR.** Polyglutamine expansion inhibits respiration by increasing reactive oxygen species in isolated mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jan 13;
- **Reveillaud I, Niedzwiecki A, Bensch KG, Fleming JE.** Expression of bovine superoxide dismutase in *Drosophila melanogaster* augments resistance of oxidative stress. *Mol Cell Biol*. 1991 Feb;11(2):632-40.
- **Reznick AZ, Packer L.** Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*. 1994;233:357-63.
- **Rice-Evans C, Burdon R.** Free radical-lipid interactions and their pathological consequences. *Prog Lipid Res*. 1993;32(1):71-110. Review.
- **Rindgen D, Nakajima M, Wehrli S, Xu K, Blair IA.** Covalent modifications to 2'-deoxyguanosine by 4-oxo-2-nonenal, a novel product of lipid peroxidation. *Chem Res Toxicol*. 1999 Dec;12(12):1195-204.
- **Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, Donaldson D, Goto J, O'Regan JP, Deng HX, et al.** Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993 Mar 4;362(6415):59-62. Erratum in: *Nature*. 1993 Jul 22;364(6435):362.
- **Roversi FM, Galdieri LC, Grego BH, Souza FG, Micheletti C, Martins AM, D'Almeida V.** Blood oxidative stress markers in Gaucher disease patients. *Clin Chim Acta*. 2006 Feb;364(1-2):316-20. Epub 2005 Aug 24.
- **Rudolph K, Morganelli C, Berger EM.** Regulatory elements near the *Drosophila* hsp 22 gene required for ecdysterone and heat shock induction. *Dev Genet*. 1991;12(3):212-8.
- **Sambrook J, Maniatis T and Fritsch EF.** *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. 1989
- **Sampayo JN, Gill MS, Lithgow GJ.** Oxidative stress and aging--the use of superoxide dismutase/catalase mimetics to extend lifespan. *Biochem Soc Trans*. 2003 Dec;31(Pt 6):1305-7. Review.
- **Sato M, Bremner I.** Oxygen free radicals and metallothionein. *Free Radic Biol Med*. 1993 Mar;14(3):325-37. Review.
- **Sato M, Kondoh M.** Recent studies on metallothionein: protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. *Tohoku J Exp Med*. 2002 Jan;196(1):9-22. Review.
- **Sato M, Sasaki M, Hojo H.** Tissue specific induction of metallothionein synthesis by tumor necrosis factor-alpha. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1992 Feb;75(2):159-72.

- **Sawicki R, Singh SP, Mondal AK, Benes H, Zimniak P.** Cloning, expression and biochemical characterization of one Epsilon-class (GST-3) and ten Delta-class (GST-1) glutathione S-transferases from *Drosophila melanogaster*, and identification of additional nine members of the Epsilon class. *Biochem J.* 2003 Mar 1;370(Pt 2):661-9.
- **Sawyer, DT.** The Chemistry And Activation of Dioxygen Species ( $O_2$ ,  $O_2^-$ , and  $HO_2H$ ) in Biology. In: *Oxygen Complexes and Oxygen Activation by Transition Metals*, S.131-148, Martell AE and Sawyer DT (Eds.), New York: Plenum, 1988
- **Schmitz G, Muller G.** Structure and function of lamellar bodies, lipid-protein complexes involved in storage and secretion of cellular lipids. *J Lipid Res.* 1991 Oct;32(10):1539-70. Review.
- **Schrader M, Fahimi HD.** Mammalian peroxisomes and reactive oxygen species. *Histochem Cell Biol.* 2004 Oct;122(4):383-93. Epub 2004 Jul 8. Review.
- **Scott JM.** Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc.* 1999 May;58(2):441-8. Review.
- **Shafqat N, Marschall HU, Filling C, Nordling E, Wu XQ, Bjork L, Thyberg J, Martensson E, Salim S, Jornvall H, Oppermann U.** Expanded substrate screenings of human and *Drosophila* type 10 17beta-hydroxysteroid dehydrogenases (HSDs) reveal multiple specificities in bile acid and steroid hormone metabolism: characterization of multifunctional 3alpha/7alpha/7beta/17beta/20beta/21-HSD. *Biochem J.* 2003 Nov 15;376(Pt 1):49-60.
- **Shaw PJ.** Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Aug;76(8):1046-57. Review.
- **Simon AF, Shih C, Mack A, Benzer S.** Steroid control of longevity in *Drosophila melanogaster*. *Science.* 2003 Feb 28;299(5611):1407-10.
- **Simuni T, Jaggi JL, Mulholland H, Hurtig HI, Colcher A, Siderowf AD, Ravina B, Skolnick BE, Goldstein R, Stern MB, Baltuch GH.** Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson disease: a study of efficacy and safety. *J Neurosurg.* 2002 Apr;96(4):666-72.
- **Singh SP, Coronella JA, Benes H, Cochrane BJ, Zimniak P.** Catalytic function of *Drosophila melanogaster* glutathione S-transferase DmGSTS1-1 (GST-2) in conjugation of lipid peroxidation end products. *Eur J Biochem.* 2001 May;268(10):2912-23.
- **Smith MA, Hirai K, Hsiao K, Pappolla MA, Harris PL, Siedlak SL, Tabaton M, Perry G.** Amyloid-beta deposition in Alzheimer transgenic mice is associated with oxidative stress. *J Neurochem.* 1998 May;70(5):2212-5.
- **Snyder MJ, Van Antwerpen R.** Evidence for a diazepam-binding inhibitor (DBI) benzodiazepine receptor-like mechanism in ecdysteroidogenesis by the insect prothoracic gland. *Cell Tissue Res.* 1998 Oct;294(1):161-8.
- **Spacek J.** Atlas of Ultrastructural Neurocytology. <http://synapses.mcg.edu/atlas/> 2004
- **Spencer CC, Howell CE, Wright AR, Promislow DE.** Testing an 'aging gene' in long-lived *drosophila* strains: increased longevity depends on sex and genetic background. *Aging Cell.* 2003 Apr;2(2):123-30.
- **Stadtman ER, Berlett BS.** Reactive oxygen-mediated protein oxidation in aging and disease. *Chem Res Toxicol.* 1997 May;10(5):485-94. Review.
- **Stadtman ER, Levine RL.** Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids.* 2003 Dec;25(3-4):207-18. Epub 2003 Jul 29. Review.



- **Stadtman ER.** Protein oxidation and aging.  
Science. 1992 Aug 28;257(5074):1220-4. Review.
- **Stryer L.** Biochemie. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg, Berlin, Oxford. 1996
- **Suh YA, Arnold RS, Lassegue B, Shi J, Xu X, Sorescu D, Chung AB, Griendling KK, Lambeth JD.** Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1.  
Nature. 1999 Sep 2;401(6748):79-82.
- **Sweder KS, Chun R, Mori T, Hanawalt PC.** DNA repair deficiencies associated with mutations in genes encoding subunits of transcription initiation factor TFIID in yeast.  
Nucleic Acids Res. 1996 Apr 15;24(8):1540-6.
- **Takeuchi H, Chen JH, O'Reilly DR, Rees HH, Turner PC.** Regulation of ecdysteroid signalling: molecular cloning, characterization and expression of 3-dehydroecdysone 3 alpha-reductase, a novel eukaryotic member of the short-chain dehydrogenases/reductases superfamily from the cotton leafworm, *Spodoptera littoralis*.  
Biochem J. 2000 Jul 1;349(Pt 1):239-45.
- **Terao M, Kurosaki M, Marini M, Vanoni MA, Saltini G, Bonetto V, Bastone A, Federico C, Saccone S, Fanelli R, Salmona M, Garattini E.** Purification of the aldehyde oxidase homolog 1 (AOH1) protein and cloning of the AOH1 and aldehyde oxidase homolog 2 (AOH2) genes. Identification of a novel molybdo-flavoprotein gene cluster on mouse chromosome 1.  
J Biol Chem. 2001 Dec 7;276(49):46347-63. Epub 2001 Sep 18.
- **Toba G, Aigaki T.** Disruption of the microsomal glutathione S-transferase-like gene reduces life span of *Drosophila melanogaster*.  
Gene. 2000 Aug 8;253(2):179-87.
- **Torroja L, Ortuno-Sahagun D, Ferrus A, Hammerle B, Barbas JA.** scully, an essential gene of *Drosophila*, is homologous to mammalian mitochondrial type II L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase/amyloid-beta peptide-binding protein.  
J Cell Biol. 1998 May 18;141(4):1009-17.
- **Uchida K.** Histidine and lysine as targets of oxidative modification.  
Amino Acids. 2003 Dec;25(3-4):249-57. Epub 2003 Jul 29. Review.
- **Uchida N, Mitani H, Todo T, Ikenaga M, Shima A.** Photoreactivating enzyme for (6-4) photoproducts in cultured goldfish cells.  
Photochem Photobiol. 1997 Jun;65(6):964-8.
- **Unterberger U, Voigtlander T, Budka H.** Pathogenesis of prion diseases.  
Acta Neuropathol (Berl). 2005 Jan;109(1):32-48. Epub 2005 Jan 12. Review.
- **Uversky VN.** Neurotoxicant-induced animal models of Parkinson's disease: understanding the role of rotenone, maneb and paraquat in neurodegeneration.  
Cell Tissue Res. 2004 Oct;318(1):225-41. Epub 2004 Jul 16. Review
- **Valenzuela A, Sanhueza J, Nieto S.** Cholesterol oxidation: health hazard and the role of antioxidants in prevention.  
Biol Res. 2003;36(3-4):291-302. Review.
- **Vellodi A.** Lysosomal storage disorders.  
Br J Haematol. 2005 Feb;128(4):413-31. Review.
- **Venturini I, Zeneroli ML, Corsi L, Baraldi C, Ferrarese C, Pecora N, Frigo M, Alho H, Farina F, Baraldi M.** Diazepam binding inhibitor and total cholesterol plasma levels in cirrhosis and hepatocellular carcinoma.  
Regul Pept. 1998 Apr 24;74(1):31-4.
- **Wagh, D.A., Rasse, T.M., Asan, E., Hofbauer, A., Schwenkert, I., Duerbeck, H., Buchner, S., Dabauvalle, M.-C., Gang, Q., Wichmann, C., Kittel, R., Sigrist, S.J., and Buchner, E.** (in preparation)

- **Waltenspiel B.** Identifizierung und Charakterisierung photorezeptorspezifischer Antigene in *Drosophila melanogaster*.  
Universität Regensburg. 2005. Diplomarbeit
- **Wang Q, Hasan G, Pikielny CW.** Preferential expression of biotransformation enzymes in the olfactory organs of *Drosophila melanogaster*, the antennae.  
J Biol Chem. 1999 Apr 9;274(15):10309-15. review
- **Warren JT, Dai JD, Gilbert LI.** Can the insect nervous system synthesize ecdysteroids?  
Insect Biochem Mol Biol. 1999 Jun;29(6):571-9.
- **Warren JT, Petryk A, Marques G, Jarcho M, Parvy JP, Dauphin-Villemant C, O'Connor MB, Gilbert LI.** Molecular and biochemical characterization of two P450 enzymes in the ecdysteroidogenic pathway of *Drosophila melanogaster*.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Aug 20;99(17):11043-8. Epub 2002 Aug 12.
- **Warrick JM, Chan HY, Gray-Board GL, Chai Y, Paulson HL, Bonini NM.** Suppression of polyglutamine-mediated neurodegeneration in *Drosophila* by the molecular chaperone HSP70.  
Nat Genet. 1999 Dec;23(4):425-8.
- **Washington MT, Minko IG, Johnson RE, Haracska L, Harris TM, Lloyd RS, Prakash S, Prakash L.** Efficient and error-free replication past a minor-groove N2-guanine adduct by the sequential action of yeast Rev1 and DNA polymerase zeta.  
Mol Cell Biol. 2004 Aug;24(16):6900-6.
- **Weaver TE, Na CL, Stahlman M.** Biogenesis of lamellar bodies, lysosome-related organelles involved in storage and secretion of pulmonary surfactant.  
Semin Cell Dev Biol. 2002 Aug;13(4):263-70. Review.
- **Wermuth B.** Purification and properties of an NADPH-dependent carbonyl reductase from human brain. Relationship to prostaglandin 9-ketoreductase and xenobiotic ketone reductase.  
J Biol Chem. 1981 Feb 10;256(3):1206-13.
- **Williams RS, Tainer JA.** A nanomachine for making ends meet: MRN is a flexing scaffold for the repair of DNA double-strand breaks.  
Mol Cell. 2005 Sep 16;19(6):724-6.
- **Wong BS, Liu T, Li R, Pan T, Petersen RB, Smith MA, Gambetti P, Perry G, Manson JC, Brown DR, Sy MS.** Increased levels of oxidative stress markers detected in the brains of mice devoid of prion protein.  
J Neurochem. 2001 Jan;76(2):565-72.
- **Wytenbach A, Sauvageot O, Carmichael J, Diaz-Latoud C, Arrigo AP, Rubinsztein DC.** Heat shock protein 27 prevents cellular polyglutamine toxicity and suppresses the increase of reactive oxygen species caused by huntingtin.  
Hum Mol Genet. 2002 May 1;11(9):1137-51.
- **Yang W, Sun AY.** Paraquat-induced free radical reaction in mouse brain microsomes.  
Neurochem Res. 1998 Jan;23(1):47-53.
- **Yano S, Yano N.** Regulation of catalase enzyme activity by cell signaling molecules.  
Mol Cell Biochem. 2002 Nov;240(1-2):119-30.
- **Zangar RC, Davydov DR, Verma S.** Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450.  
Toxicol Appl Pharmacol. 2004 Sep 15;199(3):316-31. Review.
- **Zou S, Meadows S, Sharp L, Jan LY, Jan YN.** Genome-wide study of aging and oxidative stress response in *Drosophila melanogaster*.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Dec 5;97(25):13726-31.

## Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Stephan Schneuwly, in dessen Labor und unter dessen Anleitung diese Arbeit entstand.

Ein besonderes Dankeschön an Jose für dessen ausgezeichnete persönliche Betreuung. Seine Ideen, Anregungen und sein stetes Interesse am Fortgang der Experimente haben wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ein Dankeschön an Uschi, für die Anfertigung zahlreicher Semidünnschnitte.

Mein Dank gilt auch Corinna für die Präparation der Wholemounds.

Bei Corinna und Monika möchte ich mich besonders für das Korrekturlesen der Arbeit bedanken.

Ein Dankeschön auch an Wolfgang und Erhard, die mich bei den Problemen des Ausdrucks unterstützt haben.

Allen Mitgliedern des Lehrstuhls ein großes Dankeschön für die Zusammenarbeit und die freundliche Atmosphäre. Besonders an meine Doktoranden-Kollegen Albert, Claudia, Shobi, Niki, Johannes, Franz und Monika für den Spaß zwischen, während und nach den Experimenten.

Tausend Dank an meine Freundin Uli, die mir stets mit viel Liebe und Geduld zur Seite gestanden ist und steht.